

## METHOD AND SYSTEM FOR THE COMPUTERIZED ASSESSMENT OF BREAST CANCER RISK

Publication number: JP2002517836T

Publication date: 2002-06-18

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: **A61B5/00; A61B6/00; A61B10/00; G06T1/00; G06T7/00; A61B5/00; A61B6/00; A61B10/00; G06T1/00; G06T7/00; (IPC1-7): G06T1/00; A61B5/00; A61B6/00; A61B10/00**

- European: G06T7/00B2

Application number: JP20000552624T 19990604

Priority number(s): US19980092004 19980605; WO1999US11794 19990604

Also published as:



WO9963480 (A1-corr)  
WO9963480 (A1)  
EP1082695 (A1-corr)  
EP1082695 (A1)  
US6282305 (B1)

more >>

Report a data error he

Abstract not available for JP2002517836T

Abstract of corresponding document: **WO9963480**

A method, system and computer readable medium for the computerized assessment of breast cancer risk, wherein a digital image (1100) of a breast is obtained and at least one feature area extracted (1102) from a region of interest in the digital. The extracted features (1102) are compared with a predetermined model (1106) associating patterns of the extracted features with a risk estimate (1108). Preferred feature to be extracted from the digital image include: 1) one or more features based on absolute values of gray levels of pixels in said region of interest; 2) one or more features based on gray-level histogram analysis of pixels in said region of interest; (3) one or more features based on Fourier analysis of pixels values in said region of interest; 4) one or more features based on a spatial relationship among gray levels of pixels within the region of interest.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-517836

(P2002-517836A)

(43) 公表日 平成14年6月18日 (2002.6.18)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード\* (参考)

G 0 6 T 1/00

2 9 0

G 0 6 T 1/00

2 9 0 A 4 C 0 9 3

A 6 1 B 5/00

A 6 1 B 5/00

G 5 B 0 5 7

6/00

10/00

T

10/00

6/00

3 5 0 Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 75 頁)

(21) 出願番号 特願2000-552624(P2000-552624)

(86) (22) 出願日 平成11年6月4日(1999.6.4)

(85) 翻訳文提出日 平成12年12月5日(2000.12.5)

(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 1 1 7 9 4

(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 6 3 4 8 0

(87) 国際公開日 平成11年12月9日(1999.12.9)

(31) 優先権主張番号 0 9 / 0 9 2 , 0 0 4

(32) 優先日 平成10年6月5日(1998.6.5)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP

(71) 出願人 アーチ・デベロップメント・コーポレーション

アメリカ合衆国、イリノイ州 60637、シカゴ、サウス・エリス・アベニュー 5640、ルーム 405

(72) 発明者 フォ、ジミン

アメリカ合衆国、イリノイ州 60620 シカゴ、エス・リッジウッド 5418

(72) 発明者 ジガー、マリーエレン・エル

アメリカ合衆国、イリノイ州 60126 エルムハースト、クレアモント 265

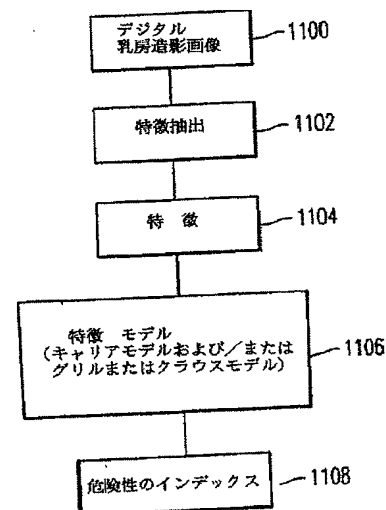
(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乳癌の危険性のコンピュータによる評価方法およびシステム

(57) 【要約】

乳癌の危険性のコンピュータにより評価をするための方法、システム、およびコンピュータの読取り可能な媒体に関する。胸部のデジタル画像が得られ(1100)、少なくとも1つの特徴区域がデジタルで問題の区域から抽出される(1102)。抽出された特徴(1102)はステップ1106で予め定められたモデルと比較され、予め定められたモデルはステップ1108で抽出された特徴のパターンを危険性の評価に関連づける。デジタル画像から抽出される好ましい特徴は、(1)前記問題の区域の画素のグレースケールの絶対値に基づく1以上の特徴と、(2)前記問題の区域の画素のグレースケールヒストグラム解析に基づく1以上の特徴と、(3)前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく1以上の特徴と、(4)問題の区域内の画素のグレースケール間の空間的關係に基づく1以上の特徴とを含んでいる。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 胸部のデジタル画像を獲得し、  
前記デジタル画像中の問題の区域から少なくとも1つの特徴を抽出し、  
少なくとも1つの遺伝子キャリア情報および臨床情報に関連する対応する特徴パターンから得られた危険性評価と抽出された特徴のパターンとを関連付ける予め定められたモデルと少なくとも1つの抽出された特徴とを比較し、

前記比較ステップの結果として危険性分類インデックスを出力するステップを有する乳癌の危険性のコンピュータを使用した評価方法。

【請求項2】 前記抽出ステップは、前記問題の区域の少なくとも1つの密度の高いパターンの量と、解剖パターンのテクスチャに関連される複数の特徴を抽出するステップを有する請求項1記載の方法。

【請求項3】 前記比較ステップは、(1)前記複数の抽出された特徴と、  
(2)前記予め定められたモデルと共にデジタル画像が得られた被写体の人物に関する臨床情報との少なくとも1つについて、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析のうちの少なくとも1つを実行するステップを含んでいる請求項2記載の方法。

【請求項4】 前記比較ステップは、選択された特徴を癌にかかる危険性に関する測定に融合するステップを有する請求項2記載の方法。

【請求項5】 前記融合ステップは、入力として前記選択された特徴を訓練された人工神経網へ提供するステップを有する請求項4記載の方法。

【請求項6】 前記出力ステップは、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデックスを出力するステップを有する請求項3記載の方法。

【請求項7】 前記出力ステップは、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデックスを出力するステップを有する請求項4記載の方法。

【請求項8】 前記出力ステップは、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデックスを出力するステップを有する請求項5記載の方法。

【請求項9】 抽出された特徴を、遺伝子の突然変異(バイオマーカー)を有する個人の可能性へ関連付けるステップをさらに有する請求項2記載の方法。

【請求項10】 前記抽出ステップは、(1)前記問題の区域の画素のグレ

ーレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴のうちの少なくとも1つの特徴を抽出するステップを有する請求項1記載の方法。

【請求項11】 前記抽出ステップは、(1) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出するステップを有する請求項2記載の方法。

【請求項12】 前記抽出ステップは、(1) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出するステップを有する請求項3記載の方法。

【請求項13】 前記抽出ステップは、(1) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出するステップを有する請求項4記載の方法。

【請求項14】 前記抽出ステップは、(1) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出するステップを有する請求項5記載の方法。

【請求項15】 前記比較ステップは、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析のうちの少なくとも1つを、前記予め定められたモデルと共にデジタル画像の被写体の人物に関する年齢を含む複数の抽出された特徴および臨床情報について実行するステップを有する請求項12記載の方法。

【請求項16】 前記比較ステップは、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析のうちの少なくとも1つを、前記予め定められたモデルと共にデジタル画像の被写体の人物に関する年齢を含む複数の抽出された特徴および臨床情報について実行するステップを有する請求項13記載の方法。

【請求項17】 前記比較ステップは、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析のうちの少なくとも1つを、前記予め定められたモデルと共にデジタル画像の被写体の人物に関する年齢を含む複数の抽出された特徴および臨床情報について実行するステップを有する請求項14記載の方法。

【請求項18】 胸部のデジタル画像中の問題の区域から少なくとも1つの特徴を抽出するように構成された機構と、

少なくとも1つの遺伝子キャリア情報および臨床情報に関連する対応する特徴パターンから得られる危険性評価と抽出された特徴のパターンとを関連付ける予め定められたモデルと少なくとも1つの抽出した特徴とを比較し、前記比較ステップの結果として危険性分類インデックスを出力するように構成されている機構と、

前記比較機構の結果として危険性分類インデックスを出力するように構成された機構とを有する乳癌の危険性のコンピュータによる評価システム。

【請求項19】 前記抽出機構は、前記問題の区域の少なくとも1つの密度の高いパターンの量と、解剖パターンのテクスチャに関連される複数の特徴を抽出する請求項18記載のシステム。

【請求項20】 前記比較機構は、(1) 前記複数の抽出された特徴と、(2) 予め定められたモデルに関係するデジタル画像の被写体の人物に関する臨床情報の少なくとも1つについて、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析の少なくとも1つを実行する請求項19記載のシステム。

【請求項21】 前記比較機構は、選択された特徴を癌にかかる危険性に関する測定に融合するように構成された機構を具備している請求項19記載のシステム。

【請求項22】 前記融合機構は、入力として前記選択された特徴を訓練された人工神経網へ供給するように構成された機構を具備している請求項21記載

のシステム。

【請求項23】 前記出力機構は、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデックスを出力するように構成された機構を具備している請求項20記載のシステム。

【請求項24】 前記出力機構は、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデックスを出力するように構成された機構を具備している請求項21記載のシステム。

【請求項25】 前記出力機構は、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデックスを出力するように構成された機構を具備している請求項22記載のシステム。

【請求項26】 抽出された特徴を、遺伝子の突然変異（バイオマーカ）を有している個人の可能性へ関連付けるように構成された機構をさらに具備している請求項19記載のシステム。

【請求項27】 前記抽出機構は、（1）前記問題の区域の画素のグレースケールの絶対値に基づく特徴と、（2）前記問題の区域の画素のグレースケールのヒストグラム解析に基づく特徴と、（3）前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、（4）問題の区域内の画素のグレースケール間の空間的關係に基づく特徴の少なくとも1つの特徴を抽出する請求項18記載のシステム。

【請求項28】 前記抽出機構は、（1）前記問題の区域の画素のグレースケールの絶対値に基づく特徴と、（2）前記問題の区域の画素のグレースケールのヒストグラム解析に基づく特徴と、（3）前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、（4）問題の区域内の画素のグレースケール間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出する請求項19記載のシステム。

【請求項29】 前記抽出機構は、（1）前記問題の区域の画素のグレースケールの絶対値に基づく特徴と、（2）前記問題の区域の画素のグレースケールのヒストグラム解析に基づく特徴と、（3）前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、（4）問題の区域内の画素のグレースケール間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出する請求項20記載のシステム。

【請求項30】 前記抽出機構は、（1）前記問題の区域の画素のグレースケール

ベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケール間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出する請求項21記載のシステム。

【請求項31】 前記抽出機構は、(1) 前記問題の区域の画素のグレースケールの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケール間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出する請求項22記載のシステム。

【請求項32】 前記比較機構は、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析の少なくとも1つを、前記予め定められたモデルに係るデジタル画像の被写体の人物に関する年齢を含む前記複数の抽出された特徴および臨床情報について実行するステップを有する請求項29記載のシステム。

【請求項33】 前記比較機構は、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析の少なくとも1つを、前記予め定められたモデルに係るデジタル画像の被写体の人物に関する年齢を含む前記複数の抽出された特徴および臨床情報について実行するステップを有する請求項30記載のシステム。

【請求項34】 前記比較機構は、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析の少なくとも1つを、前記予め定められたモデルに係るデジタル画像の被写体の人物に関する年齢を含む前記複数の抽出された特徴および臨床情報について実行するステップを有する請求項31記載のシステム。

【請求項35】 胸部のデジタル画像を獲得し、  
前記デジタル画像中の問題の区域から少なくとも1つの特徴を抽出し、  
少なくとも1つの遺伝子キャリア情報および臨床情報に関連する対応する特徴パターンから得られた危険性評価と抽出された特徴のパターンとを関連付ける予め定められたモデルと前記少なくとも1つの抽出した特徴とを比較し、  
前記比較ステップの結果として危険性分類インデックスを出力し、  
前記比較ステップの結果として危険性分類インデックスを出力するステップを実行することによって乳癌の危険性のコンピュータによる評価のためのコンピュ

ータ命令を記憶しているコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項36】 前記抽出ステップは、前記問題の区域の少なくとも1つの密度の高いパターンの量と、解剖パターンのテクスチャに関連される複数の特徴とを抽出するステップを有する請求項35記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項37】 前記比較ステップは、(1)前記複数の抽出された特徴と、(2)予め定められたモデルに関するデジタル画像の被写体の人物に関する臨床情報の少なくとも1つについて線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析の少なくとも1つを実行するステップを有する請求項36記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項38】 前記比較ステップは、選択された特徴を癌にかかる危険性に関する測定に融合させるステップを有する請求項36記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項39】 前記融合ステップは、入力として前記選択された特徴を訓練された人工神経網へ提供するステップを有する請求項38記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項40】 前記出力ステップは、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデックスを出力するステップを有する請求項37記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項41】 前記出力ステップは、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデックスを出力するステップを有する請求項38記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項42】 前記出力ステップは、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデックスを出力するステップを有する請求項39記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項43】 抽出された特徴を、遺伝子の突然変異(バイオマーカー)を有する個人の可能性へ関連付ける請求項36記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項44】 前記抽出ステップは、(1)前記問題の区域の画素のグレ



ーレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴のうちの少なくとも1つの特徴を抽出するステップを有する請求項35記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項45】 前記抽出ステップは、(1) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出するステップを有する請求項36記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項46】 前記抽出ステップは、(1) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出するステップを有する請求項37記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項47】 前記抽出ステップは、(1) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出するステップを有する請求項38記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項48】 前記抽出ステップは、(1) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルの絶対値に基づく特徴と、(2) 前記問題の区域の画素のグレースケールレベルのヒストグラム解析に基づく特徴と、(3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく特徴と、(4) 問題の区域内の画素のグレースケールレベル間の空間的關係に基づく特徴から複数の特徴を抽出するステップを有する請求項39記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項49】 前記比較ステップは、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析の少なくとも1つを、前記予め定められたモデルに係るデジタル画像の被写体の人物に関する年齢を含む複数の抽出された特徴および臨床情報について実行するステップを有する請求項46記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項50】 前記比較ステップは、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析の少なくとも1つを、前記予め定められたモデルに係るデジタル画像の被写体の人物に関する年齢を含む複数の抽出された特徴および臨床情報について実行するステップを有する請求項47記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

【請求項51】 前記比較ステップは、線形判別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析の少なくとも1つを、前記予め定められたモデルに係るデジタル画像の被写体の人物に関する年齢を含む複数の抽出された特徴および臨床情報について実行するステップを有する請求項48記載のコンピュータの読取り可能な媒体。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明はデジタル画像で異常を自動的に検出するための自動化技術に関する。  
本発明は、乳癌の危険性のコンピュータ化査定用方法およびシステムに関する。

**【0002】****【従来の技術】**

乳癌の危険性評価は、乳癌の危険性が増加した女性のための強化したスクリーン撮影を含む適切な監視プランを考える機会を与える。乳房造影柔組織パターンのコンピュータによる解析は乳癌の危険性に関連しうるこれらのパターンの客観的および定量的な特徴付けおよび分類を与える。乳房造影X線写真だけによる解析または疫病の危険性の要因（例えば年齢）と組合わせた解析に基づく乳癌の危険性についてのコンピュータを使用する査定は、現在の既存の臨床方法の代りとしての役目を行い、これは乳癌の危険性の予測において高価であり、また情報に依存する。

**【0003】**

胸部は主に2つの成分、即ち繊維腺組織と脂肪組織からなる。平均的な胸部は50%の繊維腺組織と50%の脂肪からなる。繊維腺組織は繊維接合組織と、胸部の導管を並べた腺上皮細胞の混合（柔組織）である。主な胸部の疾患は胸部の端部の導管小裂片部から進行し、導管を並べる上皮細胞から主に生じるが、繊維または接合組織も含まれることができる。ほとんどの専門家には、悪性の胸部の病気は上皮過形成で開始するプロセス、即ち上皮細胞数の増加を経て進行すると考えられている。上皮過形成は上皮細胞が数を増加するだけでなく、これらの細胞に正常ではない方法で変化する不規則な過形成に進行できる。この段階のプロセスは可逆であると考えられる。異常のある基準レベルに一度到達すると、その場所の癌診断が行われ、それにおいては導管外には悪性細胞の侵入はない。悪性変形のプロセスはこの段階では取消しできないと考えられる。進行の最終段階では、癌細胞が導管壁から現れ、周囲のストロマ組織に侵入し、この時点で病気は浸潤または侵入癌と呼ばれる。ほとんど（80%－85%）の乳癌は、塊、小さ

い石灰化またはその両者の組合わせとして乳房造影X線写真で見られる。他の乳房造影異常は塊および／または石灰化よりも特殊ではなく有病率が低く、皮膚または乳首の変化、腋の異常、非対称密度、構造的な歪を含んでいる。

#### 【0004】

乳癌の初期の検出は生存率を改良できる。乳癌と診断された女性の全体の5年間の生存率は84%であるが、小さい局部位化した段階で発見されたときには5年間の生存率は97%である〔1〕。研究によって、乳房造影のスクリーンX線撮影の使用は病巣の大きさと検出段階を減少でき、生存予想を改良することが示される。現在、乳房造影撮影は乳癌の初期検出用の良好に確立された画像技術である。米国癌組合は毎年乳房造影をスクリーン撮影することを40歳をこえる全ての女性に推奨している〔1〕。

#### 【0005】

x線乳房造影映像の臨床獲得はかなり複雑なプロセスであり、高品質画像を得るために特別な技術を必要とする。胸部内の種々の構造間の減衰差は画像のコントラストに影響する。胸部構造と乳癌の身体上の現れが類似の組成であるために、スクリーンフィルムの乳房造影画像は通常のレントゲン画像と異なっていないなければならない。低エネルギーのx線は正常の組織と癌を区別する能力を強化する必要がある。脂肪と繊維腺組織の相対量に差があるため、胸部の放射線映像の外観は個人差がある。脂肪は繊維腺組織よりも実効的に低い原子番号を有するので、脂肪組織では繊維腺組織よりもx線の減衰が少ない。乳房造影画像では脂肪は暗く見える（即ち高い光密度）が繊維腺組織は明るく（低い光密度）見える。繊維腺組織に関連する明るい区域は通常、“乳房造影密度”と呼ばれる。

#### 【0006】

スクリーン撮影される乳房造影は典型的に2つの標準的なレントゲン投影、即ち全部で4つの画像に対して各胸部（右および左）で取られる中外側射角（MLO）と頭蓋骨－尾部（CC）を含んでいる。これらの2つの観察図の目的は、胸部を完全にイメージすることであり、損傷が存在するならば、位置測定と予備的な特徴付けを可能にする。

#### 【0007】

乳癌の危険性の評価は、乳癌の危険性が増加した女性のための強化したスクリーン撮影を含む適切な監視プランを考える機会を与える。乳房造影組織パターンコンピュータによる解析は、乳癌の危険性に関連するこれらのパターンの客観的および定量的な特徴付けおよび分類を与える。乳房造影画像だけの解析または疫病の危険性の要因（例えば年齢）と組合わせた解析に基づく乳癌の危険性についてのコンピュータを使用した評価は、現在の既存の臨床方法の代りとしての役目を行い、これは乳癌の危険性の予測において高価でありまたは情報に依存する。

#### 【0008】

乳癌の初期検出のための最良の方法として、米国癌組合は毎年乳房造影をスクリーン撮影することを40歳をこえる全ての女性に推薦している[1]。しかしながら、この年齢の女性のスクリーン撮影の利点が証明されていないので、乳癌を進行する危険性が非常に高い40歳以下の女性の乳房造影監視は依然として問題である。乳癌を進行する危険性の高い女性は若い年齢で乳癌を進行させる傾向がある[2]。これらの高い危険性の女性の識別と密接な追跡は初期の乳癌検出の機会を与える。したがって乳癌の危険性を査定できるコンピュータ化された方法は、初期の乳癌検出のため危険性の高い女性の強化したスクリーン撮影を含む個別化した監視プランを女性とその医者が考えることを可能にする。これらのプランにより初期の乳癌検出用のスクリーン撮影された乳房造影の効率全体の改良に導かれる。さらに、乳癌を進行させる危険性の高い女性を知ることが、乳癌の研究に重要な関連を有する。

#### 【0009】

相対的危険性と絶対的危険性の2つの危険性を測定する2つの広く使用された方法が存在する[16]。相対的危険性は特定の危険性の要因を有する女性中の年齢特定乳癌発生率と、既知の危険性の要因のない女性中の発生率との比率である。相対的危険性の評価は集団的な危険性として所定の危険性の要因の効果の相対的な大きさを測定するのに便利である。しかしながら、相対的な危険性評価は時間にわたる個人の乳癌の診断の基礎的な確率を直接近似するものではない。

#### 【0010】

絶対的危険性（または累積的危険性）は、所定の危険性の要因を有する所定の年齢の女性が限定された期間に乳癌の進行する確率として定義される。絶対的危険性評価は種々の時間範囲にわたって癌の進行する機会についての現実的で個別化された評価を女性に与える。異なる期間にわたる累積的な危険性の評価により女性は危険性の範囲を理解しやすくなり、それ故、女性とその医者が将来の許容可能な監視プランを限定しやすくするのに便利である。

#### 【0011】

数十年間にわたって全ての乳癌は遺伝であり、即ち乳癌の進行は突然変異または正常な成長調整の結果的な損失による染色体DNAの交替の結果であることが知られている[5]。突発性乳癌は腫瘍細胞、即ち胸部の上皮細胞に特定の体細胞変化から生じ、これは患者の他の細胞では発見されない。最近の分子研究は、乳癌が遺伝されることを示している[2、6、7]。遺伝子名BRCA1（乳癌1）を識別するため遺伝子連鎖解析を使用した1990年にKingにより出版された手引き文献では、BRCA1は、生まれつき全ての細胞（生殖系列）のBRCA1遺伝子の突然変異した形態を受け継いだ女性で診断された乳癌にかかわりがあることが発見された。その後、BRCA2（乳癌2）遺伝子を含む乳癌にかかわりがある4つの他の遺伝子が識別されている[8]。通常、発病性を受け継いだ女性の中で、1つの癌を引き起こす突然変異は生まれたときから存在するので、遺伝的な乳癌は純粋な突発性の乳癌よりも早期に現れる。したがって、乳癌細胞に特別な突発的な突然変異が生じることは少なくてはならない。

#### 【0012】

BRCA1遺伝子の突然変異形態を受け継いだ女性は40歳までに乳癌の進行する危険性が20%程度であり、50歳までに乳癌を進行する危険性は33%—73%であり、70歳には56%—87%であることが推定され、これは一般的な集団の生涯の危険性の8倍にのぼる。BRCA1とBRCA2と、付加的な乳癌を発病する遺伝子が存在するという承認とを最近切り離すことによって、数人の危険性が高い女性をカウンセリングするための分子的な基礎が与えられる。

#### 【0013】

乳癌の家族集団によって、重要な遺伝的成分が存在することが明らかとなっ

ているが、乳癌（家族の乳癌）が遺伝的な発病率の結果としてではなく純粋に偶然に一度以上現れている多数の家族が存在する。遺伝の乳癌は全ての乳癌患者の5%－10%だけであり [11、12]、ほとんどの乳癌は突然変異で生じ、細胞レベルのランダムな事象結果でありがちであることを研究は示している。年齢に加えて、多数の要因が乳癌の危険性に関連されていると識別されている。しかしながら、乳癌とこれらの危険性の要因との関係の基礎となる基本的なメカニズムはよくわかっていない。あるとき内生と性感エストロジェンの可変レベルが乳癌の進行の危険性に関連されていることが認識されている。特にエストロジェンの高いレベルの内生ホルモンは乳癌の病因学で重要な要因である [13、14]。

#### 【0014】

乳癌の危険性の要因は個人的または環境的に起因する要因として広く分類されることができる。個人的な危険性は乳癌の家族歴、再発歴、更年期状態、胸部の病気歴のような個人的な生物学的経歴の局面を含んでいる。環境的な危険性の要因はダイエット、環境上の発癌性物質に対する露出のような外生的影響である。表1は大規模な疫学研究に基づいて識別され、乳癌と強いまたは良好に確立された関係を有する要因をリストしている [3]。

表1 乳癌の危険性の選択された要因

要因	比較グループ	ほぼ相対的な危険性
年齢		
40－44	年齢25－29	16
50－54		28
60－64		44
70－74		56
西側の国	日本	5
乳癌の家族歴		
発病した一親等が1人	一親等で発病者なし	1.4-3
発病した一親等が2人以上		4-6
親類の若年の発病年齢（30歳）	50歳	2.6
再発歴		

初経年歳II	16歳	1.3
最初の正常出産年歳		
20-24	<20	1.3
25-29		1.6
>30歳で未出産		1.9
更年期年歳		
55歳後	45-55歳	1.5
45歳前		0.7
胸部病理学の証拠		
良性の病気	生検または吸引なし	1.5
増殖性の病気		2
不規則な過形成		2-4
対側の胸部の癌歴	癌歴なし	5
乳房造影の高密度の柔組織の割合		
5%-24.9%	<5%の高密度の区域	1.7
25%-44.9%		2.5
45%-64.9%		3.8
>65%		4.3
露出		
放射 100ラッド	特別な露出なし	3
アルコール 一日に2杯	非飲酒人	1.7

これらの危険要因の中で、年齢は女性の乳癌の進行の1つの最も重要な危険性の要因として識別されている。乳癌の発生率は年齢と共に増加する。25歳前では乳癌の診断は稀であることを研究は示している [15]。乳癌の発生率は25歳と44歳の間で急速に増加する。更年期の年齢に近いと、連続的な年齢のグループにおける発生率の増加は閉経前の女性の観察と比較して低い。年齢に加えて、乳癌の家族歴、乳癌生検で確認された良性の増殖性胸部の病気と、最初の正常な出産年歳と、初経年歳の個人歴等の危険性の要因が識別され、乳癌を進行する個人の危険性を評価するため臨床危険予測モデル [3、4、16] で使用される。



## 【0015】

増加した乳房造影密度は乳癌の危険性の増加に関連する別の要因である。幾つかの研究によって、乳房造影組織密度の増加した女性は主に脂肪性の胸部の女性よりも4-6倍高い危険性を有することを示している[17-22]。現在、この危険性の増加理由は不明瞭である。1つの可能性は、増加した密度は乳癌を進行する危険のある多量の組織を示すことである。ほとんどの乳癌は胸部の導管を並べた上皮細胞から増加するので、増加した乳房造影密度により示されるような組織を多く有することは乳癌を進行する機会を増加する可能性がある。

## 【0016】

本発明者の研究では、ゲイルとクラウスモデルが、女性の寿命(79歳まで)にわたる個人的な危険性と、その次の10年間の個人的な危険性の評価に使用され、これはそれぞれ乳癌の進行する生涯にわたる危険性、10年間の危険性と呼ぶ。

## 【0017】

ゲイルモデル[25]は2852人の白人女性を含むケース制御研究と、乳癌検出デモンストラーションプロジェクト(BCDDP)集合体データから選択された3146人の白人の制御研究に基づいて開発された。ゲイルモデルで使用される危険性の要因は年齢、初経年齢、最初の正常出産年齢、以前の胸部生検数、乳癌を発病した一親等の数、過形成の生検歴である[3、25]。これらの危険要因は他の大きい集合体ベースの研究から選択された要因と広い意味で一貫している[3]。ゲイルモデルは1年毎の乳房造影スクリーン撮影を繰り返し行う白人女性だけを含んでいるデータベースから発生されたので、BCDDP集合体は悪い危険要因を有する女性の優勢度が通常の集団よりも高いため、このモデルは若いスクリーン撮影していない女性の危険性を過大予想することが予測される[3、25]。

## 【0018】

クラウスモデル[4]は癌とステロイドホルモン(CASH)研究から得られたものであり、これは多数の中心を有し、集団ベースのケース制御研究であった。データは組織構造的に確認された乳癌を有する4730人の年齢20-54

歳の患者と、4688人の制御サブジェクトからなる。制御サブジェクトは地理的区域と5年の年齢カテゴリにしたがって、患者に頻度を一致させている。クラウスにより行われた研究の目的は、クラウスが乳癌の危険性が潜在的に高い女性、即ち乳癌の家族歴のある女性のサブセットだけの危険度計算の問題を解決しようとしている点で、ゲイルの研究目的と異なっている。これらの女性では、乳癌を発病した親類の数とタイプおよび親類の発病年齢が、ゲイルモデルで使用された最初の正常出産年齢または初経年齢のような危険要因以上に重要な危険要因であることが分かる。クラウスはこれらのデータで、個人の危険性は発病した親類の“発病年齢”が低くなる程増加する[4]。他方で、ゲイルはそれらのデータで、発病した親類数が一度考慮されると、発病年齢が危険性の予測に有効であることを発見していなかった[3、25]。

#### 【0019】

ゲイルモデルで使用される危険性の要因は他の研究から選択された危険要因とさらに一貫するので、ゲイルモデルは他の大きいデータベースで確認にされることができた。確認研究[27、28]はゲイルモデルが、毎年乳房造影スクリーン撮影を受けていない女性の危険性を最も正確に予測していることを示している。看護婦の健康研究からの109,413人の女性を含む別の確認研究では、データベースから観察された危険性と、ゲイルモデルから予測された危険性との相関係数は0.67であることを示している[28]。これらの確認研究は、正確な評価で、ゲイルとクラウスモデルが、そのモデルが得られた集団と類似した集団のみに適用されるべきであることを示している。

#### 【0020】

乳癌の危険性の自覚の増加とスクリーン撮影する乳房造影の効果により、全ての危険カテゴリ内のさらに多くの女性は個人の乳癌の危険性に関する情報を求めている。初期治療の臨床家が乳癌を進行する個人の危険性を査定し、各個人に適切な監視プログラムを与えることを可能にする必要性がある[23、24]。乳癌を進行する危険性が高い女性の識別および密接した監視は初期癌を検出する機会を与える。

#### 【0021】

乳癌の危険性の査定は、危険性の決定、監視の勧め、危険性が高まった女性に対するカウンセリングを含む新しいサービスである。現在、大規模な疫学研究 [16] に基づく幾つかの予測モデルが女性の年齢、乳癌の家族歴および個人歴、婦人科学情報のような既知の危険要因を使用して危険性を予測するために開発されている。これらの中で、ゲイルモデルとクラウスモデルは個人の乳癌の危険性の予測に最も共通して使用される [23]。これらのモデルは臨床家により個人の乳癌の危険性に関する情報を求めている女性をカウンセリングするために使用されている。ゲイルモデルはタモキシフェン予防策に参加するために高い危険性の女性を識別することに使用された。最近、Offit とBrown [16] は危険性予測の4つの主要なモデルをレビューし、異なるモデルの比較を行っている。これらの各モデルは異なる研究設計で得られ、危険性を計算するために異なる要因を使用しているので、各モデルから得られた所定の個人の危険性評価は僅かに異なっている。2、3の選択された危険要因を使用するこれらのモデルは、モデルが開発された集団と類似した集団の危険性だけを正確に予測することが予期され確認された [3, 4, 25-28]。これらの各モデルは特定の集団に基づいて設計されているので、臨床家はモデルを慎重に選択するように命令されている。さらに、BRCA1/BRCA2突然変異のDNA試験からの陽性結果のような情報が、モデルからの慣例的な推定 (projection) に取って代わるので、これらのモデルから予測された危険性は臨床観察にしたがって正当化されなければならない。それにもかかわらず、モデルは危険性の予測の疫学的基礎を与え、分子の特徴付けまたは他の方法に基づくさらに精巧な予測が有効になるまで患者をカウンセリングするガイドラインとして作用する。

#### 【0022】

過去20年間にわたり、乳癌の危険性と乳房造影柔組織パターンとの関連が調査されている。1976年に、Wolfe は最初に乳癌の危険性と、異なった乳房造影パターンとの関連について発表した [86]。Wolfe は乳癌の進行する異なる危険性レベルに関連した胸部柔組織の4つのパターン (N1、P1、P2、DY) について説明した。N1 (最低の危険性) パターンは胸部が全体的に脂肪組織からなる胸部を示している。P1 (高い危険性) とP2 (高い危険性) パターンは増

加した導管のプロミネンスを意味する（P 1 パターンは導管の胸部の占有率が25%よりも低く、P 2 パターンは導管の胸部の占有率が25%よりも高い）。D Y パターン（最高の危険性）は拡散またはモジュール密度により大きく占有されている胸部を意味している。多数の調査によって危険性予測のために胸部柔組織の乳房造影画像の外観を分類別するためにWolfe パターンを使用している [30]。その他の調査は関連される乳癌の危険性を査定するため乳房造影で密に見える胸部区域（パーセント密度）の割合の定性または定量評価を使用している。

#### 【0023】

Wolfe の研究以来、乳房造影柔組織パターンと乳癌の可能な関連性についての関心は変化している [31-33]。Wolfe の最初の報告はこの分野の画期的な研究であった。しかしながら、結果は種々の批評、例えば“マスキング”効果による結果の可能な偏見を起こした。研究により、乳癌が脂肪性胸部では乳房造影法で最も容易に検出され、密度の高い柔組織の胸部では検出が最も難しく、したがって密度の高い胸部の女性では乳房造影法で見落とした胸部がさらに存在したことが示された [34]。“マスキング効果” [31] の仮説は、密度の高い胸部の女性についてのより大きな乳癌の観察された危険性は、最初の分類時のこれらの密度の高い胸部の見落とした癌がその後の追跡で正体が明らかになる事実によるものであることを述べている。

#### 【0024】

幾つかのグループ [20、35] はマスキング仮説を試験するための実験を行った。Whitehead [35] は乳癌検出およびデモンストレーションプロジェクト（BCDDP）からのデータを使用してマスキング仮説を試験した。彼等は、癌のマスキングは密度の高い柔組織の胸部で生じることを発見したが、これらの結果は、乳癌の危険性の評価におけるマスキング効果が小さいことを示した。密度の高い胸部の女性は2つの不利な点を有している。即ち1）彼等は乳癌を進行する危険性が増加されており、2）密度の高い胸部柔組織で生じる癌は検出が難しいことが結論として得られた。

#### 【0025】

この論争中に、多数の調査が、Wolfe 方法または割合密度方法を使用して、

乳房造影パターンと、乳癌の危険性の関係を研究した。かなりの変化が報告結果で観察された。1992年に、Warner [30] は乳癌の危険性の評価についての異なる方法の効果を試験するため35の出版物を使用してメタ解析を実行した。彼等は使用された設計と方法にしたがって研究をグループ化し、各グループの研究の乳房造影密度に関連する乳癌の危険性の大きさを決定した。かれらは、乳癌を進行する評価された相対的危険性が乳房造影パターンを分類することに使用された方法に基づいており0.53乃至5.19の範囲であることを発見した。メタ解析に基づいて、彼等は密度の高い胸部の女性が脂肪性の胸部の女性に関して乳癌の危険性が増加していることを結論付けた。

#### 【0026】

乳房造影パターンの可視的な評価は人間による評価の主観性のために論争中であり、コンピュータビジョン方法は胸部密度パターンの客観的測定を行うことができる。コンピュータを使用した技術は、乳房造影柔組織を定量的に評価し、乳癌を進行する危険性のある女性を識別するように検査されている。コンピュータ化された乳房造影画像の密度解析は、Magnin [37]、Caldwell [38]、Taylor [39]、Tahoces [40]、Byng [41、42]を含む種々の調査者により調査されている。

#### 【0027】

Magnin等 [37] は同時発生マトリックスから抽出されたテクスチャパラメータと、空間的グレーレベル依存方法 (SGLDM) と、グレーレベル差方法 (GLDM) を使用して4つのカテゴリ (Wolfe パターン) へ乳房造影を分類しようとした。彼等は限定された数のケース (27の乳房造影) が使用され、研究で使用された画像の品質が不適切であったために結果が不確定であることを主張した [37]。Caldwell [38] はWolfe により発表された4つのパターンに乳房造影を分類するためフラクタル空間解析を使用し、84%の放射線医師に同意を得た。Tahoces [40] は、フーリエ変換方法から得られたテクスチャ測定と、局部コントラスト解析と、グレーレベル分布を融合することにより、Wolfe パターンを適格とする線形判別解析の能力を調査した。これらの結果により、放射線医師間の同意 (22% - 77%) とコンピュータ分類がWolfe パターンに基づいて変化さ

れることを示した。Taylor [39] は脂肪と密度の高い胸部を分離するための局部傾斜測定を使用し、106の乳房造影で85%の正確度で分類を成し遂げた。Byng [41、43] は、胸部の割合密度を適格化するため、可視査定とコンピュータ化されたテクスチャ解析（局部傾斜測定とフラクタル空間解析）に基づいて半自動化された相互作用するしきい技術を調査した。これらの結果は、テクスチャ測定（ $R = -0.60$ ）を使用した乳房造影密度のコンピュータ化された査定が乳房造影の密度の高い組織の投影区域の可視的な査定（主観的分類）と良好に相関することを示した。さらに、これらは乳房造影密度が2または4の係数だけ増加された相対危険性と関連されることを示した。これらの結果はまた、2つのコンピュータが抽出したテクスチャ測定を使用して得られた相対的危険性評価が主観的な乳房造影分類方法から得られた評価ほど強くはないことを示した。

#### 【0028】

乳房造影柔組織パターンを特徴付け、乳癌の危険性に関連する特徴を自動的に抽出するためのコンピュータを利用した方法の開発は個人の乳癌の危険性に関する情報を求めている女性に潜在的に有益である。この研究では、14のコンピュータ抽出されたテクスチャ測定は乳房造影柔組織パターンの特徴付けに使用された。選択されたテクスチャ測定はその後、2つの異なる方法を使用して乳癌の危険性に関連された。即ち、第1に、これらの測定は乳癌を進行する危険性の低い女性からBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアの乳房造影柔組織パターンを弁別することに使用され、その後、これらはゲイルまたはクラウドモデルから決定されるように乳癌の危険性を予測することに用いられた。

#### 【0029】

##### 【発明が解決しようとする課題】

したがって、本発明の目的は、医学的映像中の乳癌の危険性を評価するための方法およびシステムを提供することである。

#### 【0030】

本発明の別の目的は、粗さのような乳房造影画像またはパターンのタイプに存在するような密度の高い柔組織パターンの量に関連する区域から特徴を抽出する自動化された方法およびシステムを提供することである。

## 【0031】

本発明の別の目的は、乳癌の危険性の評価を決定するために医学的画像の区域からの特徴を融合するための自動化された方法およびシステムを提供することである。本発明の別の目的は、ゲイルおよびクラウドモデルのような既知の臨床モデルの使用によりコンピュータを使用する測定を危険性に関連付けるための自動化された方法およびシステムを提供することである。

## 【0032】

本発明の別の目的は、遺伝子の突然変異の既知の状態を使用することによりコンピュータ化された測定を危険性に関連付ける自動化された方法およびシステムを提供することである。

## 【0033】

## 【課題を解決するための手段】

これらおよびその他の目的は本発明によって達成される。本発明は、新しい改良された自動化された方法およびシステム、乳癌の危険性のコンピュータを使用した評価のためのコンピュータの読取り可能な媒体を提供する。本発明においては、胸部のデジタル画像が得られ、少なくとも1つの特徴、典型的には複数の特徴がデジタル形成で問題の区域から抽出される。抽出された特徴は遺伝子キャリア情報または臨床情報、或いは遺伝子キャリア情報および臨床情報の両者に基づいて予め定められたモデルと比較され、危険分類インデックスが比較結果として出力される。デジタル画像から抽出される好ましい特徴は1) 前記問題の区域の画素のグレーレベルの絶対値に基づく1以上の特徴と、2) 前記問題の区域の画素のグレーレベルのヒストグラム解析に基づく1以上の特徴と、3) 前記問題の区域の画素値のフーリエ解析に基づく1以上の特徴と、4) 問題の区域内の画素のグレーレベルの中の空間的關係に基づく1以上の特徴とを含んでいる。抽出された特徴とモデルとの比較を実行するとき、少なくとも1つの線形弁別解析と、線形回帰解析と、論理的回帰解析が、前記予め定められたモデルと共にデジタル画像の被撮影人に関する複数の抽出された特徴および／または臨床情報について実行される。1実施形態では、抽出された特徴は、入力として抽出された特徴を訓練された人工神経網へ提供し、癌にかかる危険性を示す危険性分類インデック

スを出力することにより癌にかかる危険性に関する測定へ融合される。

#### 【0034】

本発明は、したがって乳房造影柔組織パターンを特徴付け、乳癌の危険性に関連する特徴を自動的に抽出し、個人の乳癌の危険性に関する情報を求める女性に潜在的に有益であるコンピュータ化された方法の開発を含んでいる。本発明を実施するため、14のコンピュータによって抽出されたテクスチャ測定が乳房造影柔組織パターンを特徴付けるために識別された。患者の乳房造影画像から得られた選択されたテクスチャ測定はその後、2つの異なる方法により乳癌の危険性に関連される。第1にこれらの測定は、乳癌を進行する危険性の低い女性からBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアの乳房造影柔組織パターンを弁別するために使用され、その後、これらはゲイルまたはクラウドモデルから決定されるように乳癌の危険性を予測することに用いられた。

#### 【0035】

##### 【発明の実施の形態】

本発明とその付随する多数の利点は、以下の詳細な説明を添付図面を伴って参照することによりさらによく理解され、さらに完全に認識されるであろう。

図面、特に図1を参照すると、医学的画像の患部のセグメント化および／または弁別を行うための自動化方法の概略図が示されている。

#### 【0036】

図1は乳房造影柔組織パターンの解析に基づいた乳癌の危険性を評価するコンピュータ化された方法を概略的に示している。乳房造影壁影画像がデジタルフォーマット（画素サイズ0.1mm）で形成された後、寸法が256画素×256画素の関心のある問題の区域（ROI）は中心の胸部区域（乳首のすぐ後ろ）から手作業で選択された。図2は胸部画像から選択されたROIの1例を示している。図2で示されているように調査するための小さいROIサイズ（256画素×256画素）が小さいサイズの胸部を含むように選択された。皮下脂肪を含む皮膚線に沿った暗い区域はROIに含まれなかったことに注意する必要がある。種々の特徴が個々の乳房造影画像内のテクスチャパターンの変化を評価するために抽出された。



## 【0037】

解析は、各患者で得られた4つの乳房造影図（胸部の左および右のMLOおよびCC図）のうち1つ、即ち左のCC図から選択されたROIでのみ実行された。1つの画像からコンピュータが抽出した組織の測定により前述した乳房造影特徴が乳癌の危険性を表しその評価のために十分であるか否かについて研究している。この研究では、同一の胸部（左）の2つの投影（CCおよびMLO図）から抽出された各個々の組織の測定の相関（全体で14）と、左胸および右胸の同一の投影（CC図）から抽出されたそれぞれ個々の特徴の相関が評価された。356のケース（1095画像）のデータベースでは、14の特徴の相関係数は左胸部のCCとMLO図からの画像間では0.66から0.85、左および右胸部のCC図からの画像間では0.61から0.78の範囲である。Bying等は2つのコンピュータが抽出した組織の測定の左および右の対称と投影（MLO対CC図）対称（非対称およびフラクタル空間）[51]を研究している。30のケース（90画像）のデータベースでは、彼等は2つの測定の相関係数が0.86乃至0.93の範囲であることを発見した。彼等と我々の研究からの結果は、乳房造影テクスチャパターンの代表的な特徴は一方の胸部の1つの投影の解析から得られることができることを示している。

## 【0038】

乳首後部の中心胸部区域から選択されたROIは胸部の最も密度の高い部分を通常含むので、これらがこの研究に使用された。この研究では、胸部サイズにかかわらず一定のROIサイズが全ての胸部画像で使用されたことに注意すべきである。

## 【0039】

それぞれ個人の乳癌が進行する危険性を予測する特徴の能力は2つの方法、即ち（1）個人の特徴と、選択された特徴の組合わせが、女性をBRCA1／BRCA2の突然変異キャリアであるかまたは“危険性が低い”かに分類する能力と、（2）ゲイルモデルまたはクラウドモデルから評価されたように危険性（生涯の危険と10年間の危険）と組み合わされた特徴との相関を使用して評価された。線形回帰解析、線形判別解析、人工神経網を含む多変量統計方法が危険を予

測するため選択された特徴をモデルに組込むために使用された。相関および分類解析はこれらの乳房造影特徴を乳癌が進行する評価された危険性に関連づけるために使用された。この分類方法では、ROC解析は女性をBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアであるかまたは“危険性が低い”かに分類するこれらの特徴の性能を評価するために使用された。相関方法では、適合(R<sup>2</sup>)の良好度はゲイルモデルまたはクラウスモデルのいずれかから評価された危険性を予測するために特徴の有効性を示すために使用された。

#### 【0040】

研究のケースは回顧的に集められ、低い危険性、高い危険性、BRCA1/BRCA2突然変異キャリアに区分された。婦人科、再発性、および家族歴（以下のリスト参照）に関する乳房造影画像および情報はシカゴ大学の癌診療局（CRC）から集められた。CRCは癌の危険性に関連する状態および状況にある個人の識別およびその治療にささげられた整理された総合的な成果である。リストされた情報の目録は個人の危険性を計算するためにゲイルモデルおよび/またはクラウスモデルにより必要とされる。乳癌を発病する可能性が高い家系の血統情報および/または血液のサンプル等の関連する生物標本がCRCにより集められた。生涯の危険性と10年間の危険性はCRCによりゲイルモデルおよび/またはクラウスモデルを使用してそれぞれの場合で計算された。

#### 【0041】

ゲイルモデルおよび/またはクラウスモデル[3、4]の計算により必要とされる情報は、

—年齢

—乳癌を患った一親等の数

—初経の年齢

—最初の正常な出産年齢

—良性の生体組織鏡検数

—乳癌を患った一親等の数と、その発病年齢

—乳癌を患った二親等の数と、その発病年齢である。

#### 【0042】

データベースを集めるうちに、乳房造影の常規的な撮影を受ける女性について臨床情報を得るための機関がシカゴ大学病院に設立された（1996年5月から1996年12月）。研究中の危険性の低いケースを考慮するためには、乳癌を経験した人がいない家系のケースを調査しなければならない、この場合のゲイルモデルおよび／またはクラウドモデルから評価されたときの乳癌の進行危険度が10%足らずでなくてはならない。この方法の問題点は、“危険性の低い”グループの数名の女性が“新しい”BRCA1/BRCA2突然変異の結果として乳癌を進行させていることである。女性200人中一人、即ち現在の米国人女性では600,000人が乳癌の発病性を受け継いでいることが評価される[11、12]。“危険性の低い”グループの女性がBRCA1/BRCA2突然変異を起こす確率は十分に低く、遺伝試験が保証されず彼等が遺伝試験を実行せずに危険性が低いと診断される。

#### 【0043】

シカゴ大学癌診療所は、危険性の高い女性を補充する機関を有する。“危険性の高い”ケースを考慮するためには、以下の項目、即ち(i)50歳以下で乳癌を経験した一親等が一人以上いる、(ii)50歳以下で乳癌を経験した二親等および三親等が2人以上いる、(iii)ある年齢で卵巣癌を経験した一親等が一人以上存在し、さらに家族中に50歳以下で乳癌を経験した人が一人いる項目を含む乳癌の家族歴のケースを調査しなければならない。参加に同意した前述の基準を満たす全ての患者では、家族歴のインタビューが進行中のCRCの研究の一部として行われた。家系図を完了した後、乳房造影を受けたことがあり、それに参加しようとする女性の全ての親類についての詳細なデータがCRCにより集められた。遺伝性の乳癌および卵巣癌症候群を有する家族では、遺伝試験は高価であり、限定された人数にしか行われていないため、(他のところからの)遺伝試験を受けたことのある参加者が特別にこの研究に補充されている。家族の乳癌症候群の異質性を決定し、DNA試験から得られることができる女性を識別するために慎重な血統解析が行われた。CRCは全ての親戚についての臨床情報と組合わせて慎重に構成された家系に基づいて(研究のガイドライン下で)DNA試験をこれらの識別された“確実に危険性の高い”参加者に与えた。

## 【0044】

通常の撮影プログラムとCRCからの総人数392人の参加者が乳房造影画像による危険査定研究のために招集された。これらの中で、295人のケースは撮影プログラムから得られた。27人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアを含んだ97人がCRCから徴集された。回顧的な乳房造影は全ての参加者から集められた。乳房造影による危険査定の解析は、(i) BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアを除く乳癌のないケース、(ii) 1989年以降に得られた乳房造影のケース、(iii) ケースが乳癌のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアである場合、癌が診断される少なくとも1年前に行われた乳房造影画像のケースに限定された。解析が実行された乳房造影の要件は(i) (乳房造影の現代の画像システムが1989年までにほとんどの診療所に導入されたので) 研究結果における画像技術の相違点の効果を限定し、(ii) 乳癌を含んだ乳房造影画像を除外するように選択された。

## 【0045】

前述の基準を満たした総勢15人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアがこの解析に含まれた。15人の対象とされたBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアのうち4人は癌がなく、2人は卵巣癌と診断され、9人は乳癌と診断された。乳房造影で経験した放射線学者は乳癌をもつ9人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアの(癌が診断される少なくとも1年間に得られた)乳房造影を再試験した。これらの乳房造影には明白な異常は発見されなかった。

## 【0046】

全体として、前述の基準に基づいて、コンピュータ化された乳房造影解析に使用されるデータベースは143人の“危険性の低い”ケースと、222人の危険性の高い/並のケースと、15人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアを含んだ。

## 【0047】

コンピュータが抽出した特徴

乳房造影柔組織パターンを定量化するために、全部で14の特徴がそれぞれ選択されたROIから抽出された。これらの特徴は、(i) グレーレベルの絶対値

に基づく特徴、(ii) グレーレベルのヒストグラム解析に基づく特徴、(iii) フーリエ解析に基づく特徴、(iv) ROI内のグレーレベル間の空間的關係に基づく特徴にグループ化される。

#### 【0048】

##### グレーレベルの絶対値に基づく特徴

グレーレベルの絶対値に基づく特徴（以下の特徴1－7）は、ROIを明るい2進区域と暗い2進区域に区分する最大、最小、平均グレーレベル、および種々のグレーレベルしきい値を含んでいる。ROI（累積的分布関数：CDF）のグレーレベルのヒストグラムで5%、30%、70%、95%の面積を生じるグレーレベルしきい値が図3で概略的に示されている。図3は密度の高いROIと脂肪性のROIのグレーレベルのヒストグラムを概略的に示している。X線撮影では胸部は主に2つの成分組織、即ち繊維性腺組織と脂肪からなる。繊維性腺組織に関連する乳房造影画像の明区域は乳房造影密度と呼ばれる。これらの特徴（1－7）は選択された区域の輝度を間接的に定量化する手段として使用され、これは区域の密度に関する情報を生成する。

- 1) MAX: ROIの最大のグレーレベル
- 2) MIN: ROIの最小のグレーレベル
- 3) AVG: ROIの平均グレーレベル
- 4) 5% CDF: ROIのヒストグラム下で5%の面積を生成するグレーレベル
- 5) 30% CDF: ROIのヒストグラム下で30%の面積を生成するグレーレベル
- 6) 70% CDF: ROIのヒストグラム下で70%の面積を生成するグレーレベル
- 7) 95% CDF: ROIのヒストグラム下で95%の面積を生成するグレーレベル。

#### 【0049】

##### グレーレベルヒストグラム解析に基づく特徴

密度の高いROIは高いグレーレベル値（低い光密度）により多数の画素を有

する傾向があり、図3で概略して示されているように左側に傾斜したグレーレベルヒストグラムを生成する。脂肪性のROIは低いグレーレベル値（高い光密度）により多数の画素を有する傾向があり、右側に傾斜したグレーレベルヒストグラムを生成する。（以下規定する）ヒストグラムの傾斜およびバランスのような特徴は高いグレーレベル値の画素と、低いグレーレベル値の画素の比率を定量化するために使用され、それによって局所的な組織の組成（繊維性腺組織対脂肪）を近似する。図3で示されているように、密度の高いROIは負値の傾斜と1よりも小さい値のバランスを生成すべきであり、一方、脂肪ROIは正值の傾斜と1よりも大きい値のバランスを生成すべきである。傾斜測定は胸部のパーセント乳房造影密度を評価するためにByng等[42]により研究されている。グレーレベルヒストグラムの異なるパーセンテージを使用したバランスの2つの測定はヒストグラムの傾斜を定量化するために検査される。

8) バランス1  $(95\%CDF - Ave) / (AVG - 5\%CDF)$  [97]

9) バランス2  $(70\%CDF - Ave) / (AVG - 30\%CDF)$

10) 傾斜  $m_3 / m_2^{3/2}$ 、ここで、

【数1】

$$m_k = \frac{\sum_{i=0}^{G_h} n_i (i - \bar{i})^k}{N}$$

$$N = \sum_{i=0}^{G_h} n_i, \quad \bar{i} = \frac{\sum_{i=0}^{G_h} n_i i}{N}$$

$n_i$  はグレーレベル値  $i$  の発生数であり、 $G_h$  はROI中の最高のグレーレベルである[42]。

【0050】

グレーレベル中の空間的關係に基づく特徴

グレーレベル中の空間的關係に基づく2つの特徴、即ち最初にAmadasun[4]により提案された粗さとコントラストの測定はROIのテクスチャパターンを特徴付けるために検査され、Tahocesによるウルフパターンを特徴付けるために使用されている。2つのテクスチャ特徴の数学的定義を以下示す。グレーレベルの

局部変化量はテクスチャの粗さ（局所的な均一性）レベルに可視的に対応する。グレーレベル中の変化量が増加すると、テクスチャの知覚される均一性（粗さ）は減少する。したがって、テクスチャの粗さはグレーレベルの局部的変化を定量化することにより得られる。画像のグレーレベルのダイナミック範囲と、グレーレベルの変化の空間的周波数（局部グレーレベル変化量）との両者はテクスチャのコントラストに影響し、コントラスト測定は2つの項目を含んでおり、第1の項目はROI中の全てのグレーレベル間の差を定量化し、第2の項目はROI中に存在するグレーレベルの局部的変化量を定量化する。ROI中のグレーレベル差は局部変化量で加重されることに注目する。したがって類似のグレーレベル差を有するROIはROIの局部変化に基づいて異なるコントラストを有する。反対に、同一量の局部変化を有するROIはROIのグレーレベル差に基づいて異なるコントラストを有してもよい。

11) 粗さ：局所的均一性 [52]

【数2】

$$COS = [\sum_i^{G_h} p_i s(i)]^{-1}$$

12) コントラスト：局所的コントラスト [122]

【数3】

$$CON[\frac{1}{N_g(N_g - 1)} \sum_{i=0}^{G_h} \sum_{j=0}^{G_h} p_i p_j (1 - j)^2] [\frac{1}{n^2} \sum_{i=0}^{G_h} s(i)]$$

ここで $N_g$ はROI中に存在する異なるグレーレベルの総数である。 $G_h$ はROI中の最高のグレーレベル値である。 $p_i$ はグレーレベル値 $i$ の発生の確率であり、 $N$ はROIの幅であり、 $d$ は隣接サイズ（動作するカーネルサイズの半分）であり、 $n = N - 2d$ であり、 $s$ の $i$ 番目のエントリは次式により得られ、

【数4】

$$s(i) = \begin{cases} \sum |i - A_i| \\ 0 \end{cases}$$

$N_i \neq 0$  ならば  $i \in \{N_i\}$  に対して

そうでなければ、 $\{N_i\}$  はグレーレベル  $i$  を有する画素セットである。

【数5】

$$A_i = \frac{1}{W-1} \sum_{p=-d}^d \sum_{q=-d}^d f(x+p, y+q) \quad \begin{array}{l} (x, y) \text{ を除くため} \\ (p, q) \neq (0, 0) \end{array}$$

$$W = (2d+1)^2 \quad (d=2)。$$

【0051】

フーリエ変換解析に基づく特徴

各ROI中のテクスチャ特徴も2次元フーリエ変換から解析された。胸部背景の全体的解剖からの変化の影響（低周波数成分）を減少するために、フーリエ変換を適用する前に背景トレンドの補正がROI内で実行された。以下に規定されている[53] フーリエ変換からの二乗平均平方根（RMS）変化とパワースペクトル（FMP）の第1のモーメントは背景トレンド補正後のROI中の微細な下部テクスチャの大きさおよび空間周波数内容を定量化するために計算された。RMS変化とパワースペクトルの第1のモーメントは胸部のX線写真の細胞組織間の病気を解析するためカツラガワ[54]により検査され、乳房造影のウルフパターンを分類するためTahoce[40]により検査され、骸骨のX線写真の骨テクスチャを特徴付けするためCaligiuriにより調査された。

13) RMS変化：パワースペクトルの二乗平均平方根

【数6】



$$RMS = \sqrt{\iint |F(u, v)|^2 du dv}$$

14) FMP : パワースペクトルの第1のモーメント

【数7】

$$FMP = \iint \sqrt{u^2 + v^2} |F(u, v)|^2 du dv / \iint |F(u, v)|^2 du dv$$

$$\text{ここで、} F(u, v) = \iint f(x, y) e^{-j2\pi(xu+yv)} dx dy$$

即ち、 $F(u, v)$  は背景補正されたROIのフーリエ変換である。

【0052】

BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと危険性の低いケースの分類

BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”女性の分類は乳房造影特徴を乳癌の危険に関連づけることに使用する1方法である。この方法では、各個々のコンピュータによって抽出された特徴の能力は受信機動作特徴(ROC)方法論[44、45]を使用して評価された。ROC解析では、個々の特徴の値は決定変数として使用された。ROC曲線下の区域( $A_z$ )は、BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースとの弁別における個々の判別能力を示すためのインデックスとして使用された。

【0053】

さらに、多数の乳房造影特徴を結合する方法が調査された。特徴の2つのサブセットは(1)個々の特性性能と、(2)BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースを弁別するこれらの集合的な性能とに基づいて全ての利用可能な特徴から重要な特徴として選択された。これらの選択された特徴はその後、線形判別解析[56]を使用して融合された。BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースとを弁別するモデルの能力はROC解析[44、45]を使用して評価された。

## 【0054】

15人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと143人の“危険性の低い”ケースで分類解析が行われた。年齢に関する15人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと143人の“危険性の低い”女性との分布が図4に示されている。BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアは“危険性の低い”ケースよりも若い傾向があることに注目される。BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアの年齢は33歳から54歳の範囲であり、平均は40.8歳と40代半ばである。危険性の低いグループの女性の年齢は35歳から54歳であり、平均は44.7歳と45歳半ばである。

## 【0055】

BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースの年齢分布の差による偏りを除外するために、15人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと、年齢がこの15人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと一致しているランダムに選択された30人の“危険性の低い”ケースでも5年の間隔で分類が行われた。危険性の低いケースの人数とBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアの人数の2対1の比率が、危険性の低いグループにおいて有効な年齢が一致した場合の人数に基づいて決定された(図4)。

## 【0056】

表2は、BRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと危険性の低いケースを弁別するとき、グループ全体と年齢が一致したグループから得られた14の特徴の性能レベルを示すA値をリストしている。表2で示されているように、大多数の特徴は、グループ全体と年齢が一致したグループとの両方で0.70よりも大きいA<sub>i</sub>値を生む。年齢が一致したグループに適用されたときには、14の個々の特徴のA<sub>i</sub>値の一貫した増加または減少は観察されなかった。年齢が一致したグループから得られた14の特徴からのA<sub>i</sub>値の平均(A<sub>i</sub> = 0.72)はグループ全体から得られた平均(A<sub>i</sub> = 0.73)に類似している。これはBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースとの年齢の分布の僅かな差はこのデータベースのこれらの個々の特徴の性能に強く影響しないことを示唆している。

## 【0057】

図5と6は、幾つかの選択された特徴に関してそれぞれグループ全体と年齢が一致したグループとの両者における15人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースのクラスタ図を示している。これらの図からBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアの乳房造影パターンは、“危険性の低い”ケースの場合よりも高い値のRMS変数と、低い値のパワースペクトルの第1のモーメント（IMP）と、低い（負）値の歪度（傾斜）と、高い値の粗さと、低い値のコントラストを有する傾向があることが明白であり、これはBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアが密度の高い胸部をもつ傾向があり、それらの乳房造影パターンは粗く低いコントラストである傾向がある。フーリエ解析はBRCA1/BRCA2の突然変異キャリア乳房造影柔組織パターンが低い周波数の大きい成分（低いFMPと高いRMS変化）を含んでいることを示している。

## 特徴

	A <sub>z</sub>	A <sub>z</sub>
	グループ全体	一致したグループ
グレーレベルの絶対値に基づいた特徴		
最大グレーレベル	0.68	0.69
最小グレーレベル	0.59	0.53
平均グレーレベル	0.76	0.71
5%CDF	0.74	0.69
95%CDF	0.75	0.71
30%CDF	0.76	0.73
70%CDF	0.75	0.72
グレーレベルのヒストグラム解析に基づいた特徴		
バランス1	0.70	0.73
バランス2	0.75	0.80
傾斜	0.82	0.87
フーリエ解析に基づいた特徴		

	0.74	0.69
パワースペクトルの第1のモーメント (FMP)		
RMS変化	0.70	0.63
グレーレベル間の空間的關係に基づいた特徴		
粗さ	0.72	0.73
コントラスト	0.73	0.74
14特徴の平均値 $A_z$	$0.73 \pm 0.05$	$0.72 \pm 0.08$

表2  $A_z$  に関してデータベース全体と年齢の一致したグループの15人のBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースとを区別するときの14のコンピュータが抽出した特徴の性能

通常、胸部柔組織パターンは高密度領域の量と胸部の高密度部分のパターンの異種性/同種性により説明されることができる。したがって、危険性の評価において乳房造影特徴の組合わせは単一の特徴よりも良好に作用すると考えられている。4つの特徴、傾斜、コントラスト、粗さ、FMP測定は、個々の性能と、その特徴により特徴付けされる特質に基づいて重要な特徴として選択された。このセットの特徴をセットA（表3a）と呼ぶ。第2のセットの特徴は、段階的な線形判別解析プロセス[57]を使用して決定された集成的な性能に基づいて選択された。これらは線形判別関数を使用して1つの測定に融合された。

#### 【0058】

線形判別解析(LDA)は良好に確立された統計技術である[57]。判別関数は2つのグループのケースを分類するために構成されることができる。判別関数は特徴変数の線形の組み合わせにより公式化される。

#### 【数8】

$$D = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i X_i$$

ここでnは特徴変数の数であり、 $X_i$  は特徴変数の集合であり、 $a_i$  は2つのグループの判別スコアDの分布間の分離が最大にされるように訓練期間中の入

力データから評価された係数である。これは判別スコアの2つの分布におけるグループ間のスコア合計と、グループ内のスコア合計の比率を最大にすることにより実現される。幾何学的に、線形の判別関数は多次元の特徴空間における軸への特徴ベクトルの投影として考えられることができる。軸に沿った各ケースの特徴ベクトルの成分はそのケースの判別スコアに対応する。線形の判別解析は2つのステップで実現された。第1に、段階的な特徴選択は判別関数を定式化するための有用な特徴の選択に使用された。第2に、選択された特徴は最大の分離を実現するため判別関数の係数  $a_i$  を決定するために使用された。段階的な手順で良好な特徴変数を選択するために使用する基準は、グループ内の2乗の合計と、分布の2乗の全体との比率を最小にすることにより実現される (Wilkのラムダ) (即ち首尾一貫した試験)。Wilkのラムダ基準を使用した段階的なプロセスの基礎となる統計的理論の詳細な説明は文献 [57] で与えられている。4つの特徴が段階的な手順、即ち傾斜、コントラスト、粗さ、バランス2から選択された。このセットの特徴を特徴セット B と呼ぶ (表 3 a)。

#### 【0059】

B R C A 1 / B R C A 2 の突然変異キャリアと “危険性の低い” ケースとの弁別における各2つのセットの選択された特徴を使用した線形の判別解析方法の性能は R O C 解析を使用して評価された。R O C 解析では、線形の判別関数からの判別スコアは線形の判別方法の性能を評価するために決定変数として使用された。

#### 【0060】

2つのセットの選択された特徴が表 3 a にリストされている。表 3 b は、 $A_z$  に関してグループ全体と年齢が一致したグループとにおける B R C A 1 / B R C A 2 の突然変異キャリアと “危険性の低い” ケースとを区別するために各2つの特徴セットからの選択された特徴を融合するときの線形の判別解析 (L D A) 方法の性能を要約している。さらに、高い感度における性能は部分区域インデックス<sub>0.90</sub>  $A_z$  [48] に関して定量化され、表 3 c で示されている。

#### 【0061】

データベース全体および年齢が一致したグループに適用されたとき、L D A

の性能における小さい差は、年齢分布の差がBRCA1/BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”女性とを区別する性能に影響しないことを示している。

### 【0062】

さらに、特徴セット間の選択された特徴の小さい変化（1つの特徴は異なる）は、BRCA1の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースとを弁別する能力においてLDA方法の性能に強く影響しない。特定セットBが使用されたときの高感度におけるLDA方法の一貫して高い性能（ $0.09 A_z'$ ）は2つの特徴（FMPとバランス2）の性能の差によるものであり、これは2つの特徴セット間の唯一の差であった。表2で示されているように、特徴セットBのバランス2は特徴セットAのFMPの（ $0.09 A_z' = 0.69$ ）よりも高い感度でさらに高い性能（ $0.90 A_z' = 0.80$ ）を生み、バランス2とFMPは類似の値 $A_z$ を有する。CLABROC [46、49] および変更されたCLABROC [48] プログラムから得られた2つのテールを付けられたp値は、異なる特徴セットを使用したときにLDAに対して得られる性能の差が $A_z$ と $0.90 A_z'$ との両者に関して統計的に重要ではないことを示した。

### 【0063】

特徴セット A		特徴セット B	
(個々の性能に基づいて		(段階的な線形の判別解析から	
選択された特徴)		選択された特徴)	
傾斜		傾斜	
コントラスト		コントラスト	
粗さ		粗さ	
F M P		バランス 2	
( a )			
L D A モデル	グループ全体の	年齢が一致したグループの	
	A <sub>z</sub>	A <sub>z</sub>	
特徴セット A の使用	0. 8 9 ± 0. 0 5	0. 8 8 ± 0. 0 5	
特徴セット B の使用	0. 9 1 ± 0. 0 4	0. 8 9 ± 0. 0 5	

(b)

L D Aモデル	グループ全体の	年齢が一致したグループの
	$0.09 \quad A_z \quad '$	$0.09 \quad A_z \quad '$
特徴セットAの使用	$0.48 \pm 0.19$	$0.49 \pm 0.19$
特徴セットBの使用	$0.59 \pm 0.16$	$0.51 \pm 0.18$

(c)

表3 (a) 選択された特徴、即ち特徴セットAと特徴セットB、(b) グループ全体と年齢が一致したグループのB R C A 1 / B R C A 2の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースを区別することにおける $A_z$ に関するL D A関数の性能、(c) グループ全体と年齢が一致したグループのB R C A 1 / B R C A 2の突然変異キャリアと“危険性の低い”ケースを区別することにおける $0.09 \quad A_z \quad '$ に関するL D A関数の性能。

## 【0064】

乳房造影特徴とゲイルおよびクラウスモデルとの関係

乳房造影特徴を乳癌の危険性に関連づけるために使用する別の方法は、線形回帰解析、人工神経網等の多変数統計モデルを使用し、年齢を含むコンピュータが抽出した特徴をモデルに融合し、ゲイルまたはクラウスモデルから評価される危険性（生涯の危険性と10年間の危険性）を予測することである。特徴は線形回帰解析の段階的な手順を使用して選択された [56、58]。

## 【0065】

27人のB R C A 1 / B R C A 2の突然変異キャリアを除く全てのケースがこの研究で使用された。2つのモデルはどちらもB R C A 1 / B R C A 2の突然変異キャリアである女性の危険性を予測することに対して正確ではないので、27人のB R C A 1 / B R C A 2の突然変異キャリアは相関研究に含まれなかった [23]。これらのケース (356) 中の303 (データセットA) はゲイルモデルにより必要とされるような完全な情報を有し、143 (データセットB) はクラウスモデルにより必要とされるような完全な情報を有し、106 (データセットC) はゲイルおよびクラウスモデルの両者により必要とされるような完全な情報を有していた。したがって、ゲイルとクラウスモデルにより評価されるとき、

危険性を予測するための多変数モデルの設定に使用されるケースは異なった。データセット A はゲイルモデルから評価されるとき危険性を予測するためのモデルを設定するために使用され、データセット B はクラウドモデルから評価されるとき危険性を予測するためのモデルを設定するために使用された。さらに、データセット C の共通のケースがゲイルモデルまたはクラウドモデルから評価されるとき危険性を予測するためのモデルを設定するために使用された。表 4 は異なるデータセットを使用して 2 つのモデルについての以下のセクションで実行される異なる解析を要約している。共通のデータセット C におけるゲイルモデルとクラウドモデルの関係が図 5 および 8 で示されており、評価された生涯の危険性と 10 年間の危険性では正の相関係数 0.60 と 0.61 が得られる。

#### 異なる相関研究で使用するデータセット

データセット	ケース数	応答変数
A	303	ゲイルモデルからの生涯の危険性
A	303	ゲイルモデルからの 10 年間の危険性
B	143	クラウドモデルからの生涯の危険性
B	143	クラウドモデルからの 10 年間の危険性
C	106	ゲイルモデルからの生涯の危険性
C	106	ゲイルモデルからの 10 年間の危険性
C	106	クラウドモデルからの生涯の危険性
C	106	クラウドモデルからの 10 年間の危険性

表 4 3 つのデータセット、各データセットのケース数、ゲイルとクラウドモデルから評価される危険性（応答変数）を予測するためのモデルの設定に使用される応答変数。

#### 【0066】

線形回帰解析 [50] はプレディクタの集合から 1 以上の応答変数値を予測する統計方法論である。1 つの応答を有する線形回帰モデルは以下の形を取る。

#### 【数 9】



$$Y = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i X_i + \epsilon$$

ここでYは応答変数（観察された応答 $y_j$ ）であり、 $X_i$ は応答変数Yに関連されると考えられているプレディクタ変数の集合であり、 $\epsilon$ は観察された応答と、予測の平均値 $E(Y)$ の差である。用語“回帰”は“平均値方向への回帰”を略したものである。用語“線形”は応答Yの平均値 $E(Y)$ が未知のパラメータ $a_i$ 、即ち回帰係数の線形関数であると仮定されることを意味している。回帰解析の目的の1つは、(5-1)のモデルを観察された $y_j$ へ適合する式を展開することである。回帰係数は最小二乗方法により決定され、これは観察された $y_j$ と回帰線により与えられた値との二乗差の合計を最小にする。適合の良好度は相関係数Rまたは決定係数 $R^2$ により測定されることが出来る。量 $R^2$ はモデル中のプレディクタ変数の変化により“説明”されることが出来る応答変数の総変化の割合を与える。一方の極値では、 $R^2 = 1$ は完全な適合を示し、これは全てのデータ点を通過する適合した回帰線であり、モデルのプレディクタ変数がモデルの応答変数の変化を100%“説明”したことを意味する。他方の極値では $R^2 = 0$ はプレディクタ変数が応答の予測パワーをもたないことを意味する。

#### 【0067】

我々の研究では、線形回帰解析は2つのステップで実現された。第1に、段階的な回帰は全ての利用可能な特徴からモデル(5-1)のプレディクタとして使用される最も有効な特徴を識別する役目を担う。MINITAB [58]からの段階的な特徴選択手順が使用された。段階的な手順に対する基礎的な統計理論の詳細な説明は文献[56、58]に見られる。第2に、選択された特徴は観察された応答と予測された値との間の最小の二乗差を実現するために回帰関数の回帰係数を決定するのに使用された。

#### 【0068】

記号論理回帰解析は通常、特定の事象（例えば乳癌の収縮）の確率p（危険度%）が既知の特徴（例えば年齢、家族歴等）により個々に評価される状況における危険予測に対して使用される。この状況では、記号論理回帰は各多変数特徴

の組合わせと事象の確率との定量的関係を計算するために（例えば各患者が問題とする病気にかかったかかかっていないかを示す）2進値の“真”データで使用される。この関係は特徴が知られている患者の危険性を評価するのに使用されることができるが、その（将来の）結果は知られていない。（論理回帰解析の使用により展開された）ゲイルモデル、またはクラウスモデルから評価された危険性は2進ではなく連続的であり、我々の研究では論理回帰を使用できない。それ故、ゲイルおよびクラウスの危険度を予測するために変数（乳房造影特徴と年齢）について線形回帰解析を実行した。さらに、ゲイルおよびクラウスの危険度（ $\log$  [危険度%]）の対数変換と、これらの危険度の対数変換（ $\log$  [危険度% / (1 - 危険度%)]）との両者を実行する。セクション（5. 8）は線形回帰により我々の変数の知識からゲイルおよびクラウスの危険度を予測しようとしている。

#### 【0069】

年齢は乳癌の危険性を予測するのに最も重要な要因であり、ゲイルとクラウスモデルの両者で使用され、年齢と14人のコンピュータが抽出した乳房造影特徴（表2）は特徴選択プロセスで使用された。8つのセットの特徴全体は4つの異なる応答変数（即ち、ゲイルまたはクラウスモデルから評価されときの生涯の危険性または10年間の危険性）と表4でリストに記載されているような3つの異なるデータセットを使用して、段階的なLDA特徴選択手順によって選択された。

#### 【0070】

一般的な3層の人工神経網 [47] は、ゲイルまたはクラウスモデルから評価される危険度を予測するために選択された特徴を融合するためにも使用された。使用されるANNの構造は使用される応答変数と、表4でリストに記載された異なるデータセットを使用する応答変数の予測のために選択される特徴に基づいている。ANNは4つの入力ユニットと1つの隠れたユニットと1つの出力ユニット、または3つの入力ユニットと1つの隠れたユニットと1つの出力ユニットのいずれかの構造を有していた。ANNの訓練に使用される所望の“真”はゲイルモデルまたはクラウスモデルから評価される危険度であった。ANNは首尾一貫

試験およびラウンドロビン方法 [47] を使用して訓練された。ラウンドロビン方法からのANN出力と、所望の“真”（即ちゲイルまたはクラウドモデルから評価される危険性）との間の相関係数 [56] は、ゲイルまたはクラウドモデルから評価される危険性を訓練されたANNが予測する能力を評価するために計算された。

#### 【0071】

段階的な特徴選択手順から選択された8つのセットの特徴を使用して全体で8つの回帰関数が生成された。星印で示されている選択された特徴と対応する回帰関数が表5で示されている。各回帰関数からの予測値と対応する応答変数との相関係数（R）は、適合したモデルが臨床モデルから評価される危険性を予測する能力を評価するために計算された。

#### 【0072】

星印で示されている8つの回帰モデルでは、ほとんど2つのモデルで年齢が便利なプレディクタとして使用された。さらに、年齢を除く乳房造影特徴の予測パワーを研究するために、選択されたコンピュータが抽出した特徴だけについて回帰を実行した。一方、年齢が最初に選択されなかった2つのセットに年齢を付加し、年齢と共に選択されたコンピュータが抽出した特徴に回帰を実行した。これらの8つの回帰関数も比較のため表5でリストされている。

#### 【0073】

ANNは線形回帰解析から得られた各16の特徴セットの選択された特徴を融合するために使用された。ラウンドロビン方法からのANN出力と所望の“真”（ゲイルまたはクラウドモデルから評価される危険性）との間の相関係数（R）が表6にリストされている。使用されたANNの構造は、4つの特徴が入力として使用されたとき4つの入力ユニットと、2つの隠れたユニットと、1つの出力ユニットを有するか、または3つの特徴が入力として使用されたとき3つの入力ユニットと、2つの隠れたユニットと、1つの出力ユニットを有する。

#### 【0074】

相関係数（R）は他の研究で得られた結果（相関係数）と比較するためにX線写真方法（LDA関数とANNモデル）と臨床（ゲイルおよびクラウド）モデ

ルとの関係性を評価するために使用された。 $R^2$  は、応答変数 [56] を予測するためのモデルの全体の予測パワーに対するモデル中のプレディクタ変数の個々の影響（個々のプレディクタにより説明されることができる応答変数の総変化の割合）を評価するために使用されることができる。 $R^2$  は、我々の研究では、潜在的なプレディクタをモデルに付加するときの予測パワーの改良を評価するために使用された。

【0075】

#### ゲールモデルとの相関

##### データセット A

応答	モデル	R
生涯の危険性	$22.0 - 1.37\text{skew} + 7710\text{cos} - 9741\text{con} - 0.213 \text{ 歳}$	0.41
*生涯の危険性	$12.4 - 1.67\text{skew} + 8181\text{cos} - 10458\text{con}$	0.37
*10年間の危険性	$-3.26 - 0.426\text{skew} + 3451\text{cos} - 3831\text{con} + 0.153 \text{ 歳}$	0.41
10年間の危険性	$3.62 - 0.226\text{skew} + 2936\text{cos} - 3226\text{con}$	0.24

(a)

#### クラウドモデルとの相関

##### データセット B

応答	モデル	R
*生涯の危険性	$32.5 - 3.17\text{skew} + 0.322\text{rms} - 26183\text{con} - 0.252 \text{ 歳}$	0.55
生涯の危険性	$21.5 - 3.98\text{skew} + 0.311\text{rms} - 26017\text{con}$	0.52
*10年間の危険性	$8 - 98 - 1.26\text{skew} + 0.162\text{rms} - 10052\text{con} + 0.354 \text{ 歳}$	0.57
10年間の危険性	$6.51 - 0.113\text{skew} + 0.181\text{rms} - 10271\text{con}$	0.37

(b)

#### ゲールとクラウドモデルとの相関

##### データセット C

応答	モデル	R
(ゲイルモデル)		
生涯の危険性	$20.7 - 2.21\text{skew} + 6747\text{cos} - 13241\text{con} - 0.0603 \text{ 歳}$	0.43
*生涯の危険性	$18.1 - 2.42\text{skew} + 6627\text{cos} - 13082\text{con}$	0.40

\*10年間の危険性  $5-89 -0.786\text{skew} + 2585\text{cos} - 4713\text{con} + 0.255 \text{ 歳}$  0.57

10年間の危険性  $5.38 - 0.082\text{skew} + 3212\text{cos} - 5401\text{con}$  0.24

(クラウドモデル)

生涯の危険性  $31.6 - 4.01\text{skew} + 0.332\text{rms} - 27561\text{con} - 0.200 \text{ 歳}$  0.57

\*生涯の危険性  $23.0 - 4.70\text{skew} + 0.312\text{rms} - 26994\text{con}$  0.56

10年間のクラウド  $10.8 - 1.52\text{skew} + 0.164\text{rms} - 9907\text{con} + 0.403 \text{ 歳}$  0.62

10年間のクラウド  $6.52 - 0.112\text{skew} + 0.210\text{rms} - 11027\text{con}$  0.39

(c)

表5 線形回帰モデルと、各モデルとゲイルおよびクラウドモデルから評価される危険性との対応する相関係数。(a) ゲイルモデルとデータセットAを使用、(b) クラウドモデルとデータセットBを使用、(c) ゲイルおよびクラウドモデルとデータセットCを使用。(注意：\*はモデルで使用される特徴が線形回帰の段階的な特徴選択手順から選択されたことを示す。表中のskew、con、cos、rmsは傾斜、コントラスト、粗さ、RMS変化の特徴に対応する。全てのモデルでは $P < 0.0001$ )

#### ゲイルモデルとの相関

##### データセットA

応答	プレディクタ	R
(ゲイルモデル)		
生涯の危険性	skew、cos、con、年齢	0.47
生涯の危険性	skew、cos、con	0.42
10年間の危険性	skew、cos、con、年齢	0.45
10年間の危険性	skew、cos、con	0.24

(a)

#### クラウドモデルとの相関

##### データセットB

応答	プレディクタ	R
(クラウドモデル)		
生涯の危険性	skew、rms、con、年齢	0.57

生涯の危険性	skew、rms、con	0.56
10年間の危険性	skew、rms、con、年齢	0.57
10年間の危険性	skew、rms、con	0.37

(b)

ゲイルおよびクラウドモデルとの相関データセットC

応答	プレディクタ	R
(ゲイルモデル)		
生涯の危険性	cos、con、skew、年齢	0.43
生涯の危険性	cos、con、skew、	0.44
10年間の危険性	cos、con、skew、年齢	0.60
10年間の危険性	cos、con、skew、	0.12
(クラウドモデル)		
生涯の危険性	rms、con、skew、年齢	0.60
生涯の危険性	rms、con、skew、	0.61
10年間の危険性	rms、con、skew、年齢	0.60
10年間の危険性	rms、con、skew、	0.44

(c)

表6 ANNモデルと、各モデルとゲイルおよびクラウドモデルから評価される危険性との対応する相関係数。(a)ゲイルモデルとデータセットAを使用、(b)クラウドモデルとデータセットBを使用、(c)ゲイルおよびクラウドモデルの両者とデータセットCを使用。(注意:skew、con、cos、rmsは傾斜、コントラスト、粗さ、RMS変化の特徴に対応する。全てのモデルでは $P < 0.0001$ )。

## 【0076】

表5と6でリストされた結果から以下の現象を観察した。(i)異なる応答変数とデータベースの異なるサブセットが使用されたときでさえも、類似の(星印で示されたモデルの)乳房造影特徴は危険性を予測するのに重要な特徴として識別された。さらに、乳房造影特徴と、ゲイルまたはクラウドモデルから評価さ

れる危険性との間の関係の方向（危険性の減少または危険性の増加）は異なるモデルで使用される同一特徴に対して同一である。（ii）年齢を含めることは生涯の危険性の予測にはほとんど効果ないが、年齢を含めることは10年間の危険性の予測における相関係数を改良する。これは、10年間の危険性の予測についてこの研究で調査した乳房造影特徴よりも年齢の方が重要であり、一方乳房造影特徴は生涯の危険性の予測においては年齢よりも重要であることを示唆している。

（iii）平均して、線形回帰関数またはANNモデルの両者からの予測された危険性と、クラウドモデルから評価された危険性との相関関数は、ゲイルモデルから評価された危険性よりも高い。換言すると、年齢と共に選択された乳房造影特徴におけるクラウドモデルから評価された危険性のプレディクタは、ゲイルモデルから評価された危険性のプレディクタよりも良好である。（iv）同一特徴と同一のデータセットでは、ANNモデルは同一の応答変数（ゲイルまたはクラウドモデルからの生涯の危険性または10年間の危険性）を予測するための線形回帰モデルの相関関数と類似の相関関数を生成する。

#### 【0077】

直観的に、乳癌は老化の病気であり、研究によって年齢は乳癌の予測には最も重要な危険性の要因であることを示しているので、年齢は生涯の危険性ではなく10年間の危険性の強力なプレディクタである。生涯の危険性に対する乳房造影特徴のさらに強力な予測パワーは、乳房造影特徴に関連する危険性が寿命にわたって累積的な危険性にさらに関連することを示している。

#### 【0078】

例えば表1にリストされた危険性の要因のように乳癌の予測に多数の変化が含まれるので、2つの臨床モデル（ゲイルおよびクラウドモデル）の予測の違いが予想されなければならない。しかしながら、2つのモデルで使用される危険性プレディクタは選択的であり、異なっている[3、12]。さらに、ゲイルおよびクラウドモデルは異なるデータベースを使用して発達され、異なる集合に適用することを意図されている[3、12]。しかしながら、我々のデータベースは2つのモデルのいずれのモデルも集められなかった。クラウドモデルの使用は、家族歴を有する個人に限定され、一方ゲイルモデルは我々のデータベースの任意のケ

ースで使用されることができ、これはゲイルモデルを使用するよりもクラウドモデルを使用すると危険性の予測に含まれる変化が少ないことを意味することに注意する必要がある。換言すると、データベース（例えばデータベースセットC）中のケースの特徴は、ゲイルモデルが発達された集合よりもクラウドモデルが発達された集合に類似する。したがって、クラウドおよびゲイルモデルが“真”の危険性の予測に同じ正確性をもつならば、この集合体（データセットC）のクラウドモデルから評価される危険性は、同一の集合に対するゲイルモデルから評価された危険性よりも“真”の（または観察された）危険性に近い。この議論が有効であるならば、クラウドモデルからの予測は、乳房造影特徴と、クラウドモデルから評価された危険性との関係が、乳房造影特徴と、研究された集合の乳癌を進行する“真”の危険性（観察された危険性）との関係に近いことを示している。したがって、選択された乳房造影特徴とクラウドモデルとの良好な相関はさらに、選択された特徴によって特徴付けされる乳房造影パターンと、乳癌が進行する危険性との相関が偶然ではないことを確実にする。

#### 【0079】

##### 危険性の予測における乳房造影特徴の解析

年齢は女性の最も重要な危険性プレディクタとして識別されている。乳房造影特徴に関連する危険性の評価は、年齢に関する危険性に加えて重要である。しかしながら、乳房造影特徴からの危険性と年齢からの危険性は重複する。この点で、乳房造影柔組織パターンに関連して年齢に加えて危険性を解析することにのみ着目する。

#### 【0080】

ゲイルおよびクラウドモデルの両者は危険性の計算に年齢を使用しているので、乳房造影特徴によってのみ“説明”される危険性を評価するために、各モデルの年齢に関する評価された危険性を“排除”する必要がある。評価された危険性と年齢との図9で示されている関係は2つのモデルのいずれにおいても明確に説明されていない。したがって、各モデルから危険性の予測における年齢の影響を“排除”するため、年齢についての線形回帰が最初に年齢の影響を評価するために行われ、これは $R^2$ 、即ち年齢により“説明”される危険性の全体的変化の



割合により定量化される。さらに、評価された危険性と年齢との対数関係が図9のaおよびbに存在するので、評価された危険性の対数変換（ $\log$  [危険度%]）は、図9のaおよびbで示されているように、評価された危険性と年齢との直接的な関係をさらに良好に評価するように行われた。評価された危険性と年齢との関係のさらに良好な評価は、年齢からの影響に加えて、乳房造影特徴からの危険性に対する影響を良好に評価する。

## 【0081】

適合度（R <sup>2</sup> ）				適合度（R <sup>2</sup> ）			
ゲイルモデルから評価された危険性				クラウスモデルから評価された危険性			
生涯		10年間		生涯		10年間	
データ	対数	対数		対数	対数		
セット	生涯	10年間		生涯	10年間		
年齢のみにおける R <sup>2</sup>							
A	0.06	0.09	0.08 0.14				
B				0.05	0.05	0.16	0.16
C	0.02	0.02	0.24 0.41	0.04	0.03	0.22	0.20
乳房造影特徴と年齢における R <sup>2</sup>							
A	0.17	0.18	0.17 0.21				
B				0.30	0.26	0.32	0.31
C	0.18	0.17	0.33 0.46	0.33	0.31	0.38	0.36

表7 ゲイル（またはクラウス）モデルから評価された危険性に対する年齢、および3つの異なるデータセットを使用して解析された選択された乳房造影特徴（表5.5）をもつ／もたない年齢との適合度（R<sup>2</sup>）（全てのモデルでは  $p < 0.0001$ ）

ゲイルモデルから評価される危険性の予測における R <sup>2</sup> の改良				クラウスモデルから評価される危険性の予測における R <sup>2</sup> の改良			
生涯		10年間		生涯		10年間	
データ	対数	対数		対数	対数		
セット	生涯	10年間		生涯	10年間		

$R^2$  の差

A	0.11	0.09	0.09	0.07				
B	0.25	0.21	0.16	0.15				
C	0.16	0.15	0.09	0.05	0.29	0.28	0.16	0.16

年齢からの  $R^2$  との比較におけるパーセントの増加

A	183 %	100%	113%	50%				
B					500%	420%	100%	94%
C	800 %	750%	38%	12%	725%	933%	73%	80%

表8  $R^2$  の差に関する  $R^2$  の改善と、乳房造影特徴が使用されたときのゲイルまたはクラウスモデルから評価された危険性の予測における年齢から得られた  $R^2$  との比較のパーセント増加

ゲイルおよびクラウスモデルから評価された危険性の対数変換（ $\log$  [危険度 % / 1 - 危険度 %]）を調査したが、結果的な  $R^2$  値は対数変換から得られた値と同一であったことに注意すべきである。

## 【0082】

年齢の線形回帰と、年齢についての変換された危険性の線形回帰がゲイルとクラウスモデルの両者に対して実行された。表6で示されているように、ゲイルモデルから評価された10年間の危険性と年齢から評価された10年間の危険性との間だけの  $R^2$  値は対数変換後に改良された。 $R^2$  に関する結果（表6）は年齢が生涯の危険性よりも10年間の危険性で非常に強力なプレディクタであることを示している。 $R^2$  値は、各データセットに対する線形回帰モデルから選択された（表5 aからの）対応する乳房造影特徴が含まれたとき3つの異なるデータセットで計算された。これらは比較のために同一表に記載されている。年齢からの影響に加えて、危険性の予測に対する乳房造影特徴の影響を定量的に評価するため、乳房造影特徴が含まれた  $R^2$  の改良は  $R^2$  における差と、年齢からの  $R^2$  との比較におけるパーセントの増加に関して計算された。 $R^2$  の改良は表8に記載されている。

## 【0083】

表7で示されているように、乳房造影特徴を含むことにより、ゲイルおよび

クラウドモデルから評価される生涯の危険性の予測において $R^2$ を改良する。 $R^2$ 値は年齢が唯一のプレディクタであったときに得られた $R^2$ 値の100%から93%の範囲の量だけ改良された。年齢は生涯の危険性を予測するのは重要ではないので、10年間の危険性の予測についての $R^2$ の改良の解析にさらに専念した。

#### 【0084】

$R^2$ の改良は年齢による危険性に加えて乳房造影特徴により説明される危険性の総変化の割合を示している。表8で示されているように、乳房造影特徴を含むことにより、それぞれデータセットAとデータセットCのゲイルモデルからの年齢と10年間の危険性間で得られた $R^2$ 値の113%および38%だけ $R^2$ を改良する。対数変換後、 $R^2$ の改良はそれぞれ50%と12%まで減少された。

#### 【0085】

前に示した説明、即ちクラウドモデルから評価された乳房造影特徴と危険性との関係はゲイルモデルから評価されるよりも、研究された集合の乳癌を進行する“真”の危険性（または観察された危険性）との関係に近いことが有効であるならば、クラウドモデルから評価された10年間の危険性の予測における $R^2$ の改良はゲイルモデルから得られたものよりも意味がある。表8で示されているように、乳房造影特徴を含むことにより、それぞれデータセットBとデータセットCのクラウドモデルからの年齢と10年間の危険性との間の $R^2$ 値の113%と38%だけ $R^2$ を改良する。したがって（クラウドモデルからの） $R^2$ の改良は、乳房造影特徴が説明する危険性の総変化の割合が年齢により説明される割合と同一であることを説明した。クラウドモデル中の $R^2$ の改良はログ変換が導入された後に小さくなることに留意する。

#### 【0086】

比較結果は、10年間の危険性の予測には乳房造影特徴を含むことが重要な貢献であることを示した。比較結果により、生物学的モデルから評価される危険性の予測において乳房造影特徴による $R^2$ の改良が多大である結論に導かれる。

#### 【0087】

乳癌の危険性をより良好に予測するためこれらの危険性の要因と乳房造影特

徴との最適な組合わせを導くように、モデルで使用される危険性の要因と、危険性に予測における乳房造影特徴との直接関係を調査することが重要である。これは将来調査されるであろう。表9は、乳房造影特徴および／または年齢を使用してコンピュータ化された方法からの予測された危険性と、データセットC（表5参照）の106のケースにおけるゲイルまたはクラウドモデルから評価される危険性との相関係数を示している。このような相関は同一のデータセット（図9）のゲイルおよびクラウドモデルとの間で得られた相関に類似し、看護婦健康研究中に見られる（ $R=0.67$ ）ことに留意する。これらの結果が、将来の大規模な研究が危険性の予測に乳房造影特徴を使用する便宜性をさらに評価することを保証するであろう。

#### 【0088】

	生涯の危険性		10年間の危険性		生涯の危険性	10年間の危険性
	ゲイルモデル		ゲイルモデル		クラウドモデル	クラウドモデル
線形						
弁別子	0.43(0.40*)	0.57			0.57(0.56*)	0.62
ANN	0.43(0.44*)	0.60			0.61(0.61*)	0.60

表9 ゲイルまたはクラウドモデルから評価された危険性と、3つの乳房造影特徴を使用したデータセットCのコンピュータ化された方法（LDA関数とANN）からの危険性との相関係数

注意：星印により示された数字は、年齢のない3つの乳房造影特徴を使用して得られた。

#### 【0089】

##### 説明と要約

乳癌の危険性の予測は困難な問題である。表1で示されているように、乳癌に関連する多数の危険性の要因は、大規模な疫学研究[3]で識別されている。ゲイルモデルとクラウドモデルとの危険性の予測の変化は予期されないことではない。2つのモデルの共通の危険性の要因として年齢と家族歴（乳癌を経験した一親等の人数）では、データベースの共通のサブセット（データセットC）についてのゲイルとクラウドモデルから評価された危険性の相関はそれぞれ10年間の

危険性と生涯の危険性で0.61と0.60の相関係数を生じる。2つの最も普通に使用されたモデルがデータベースに適用されたときのそれらの間の不一致は、乳癌の危険性を予測することの難しさを強調する。不一致は、部分的にゲイルとクラウスの研究で使用された集団とデータベース（データセットC）との差に起因する。明らかに、109,413人の女性の独立したデータベース（看護婦の健康研究）の研究は観察された危険性と、ゲイルモデルから評価された危険性との相関係数が0.67であることを示した[28]。乳癌の危険性の予測に乳房造影特徴（および／または年齢）を使用してコンピュータ化された方法（LDAとANN）により実現された性能（表9）は、それらと他の研究の中でゲイルおよびクラウスモデルにより実現された性能に匹敵する。

#### 【0090】

個々の危険性の予測に2つの最も普通に使用される臨床モデル（ゲイルおよびクラウス）間の大きな変化により、両モデルは乳房造影パターンと乳癌の危険性との関係を設定するために相関解析で“真”として使用された。

#### 【0091】

我々の分類研究では、15人のBRCA1／BRCA2の突然変異キャリアが小さい。BRCA1／BRCA2の突然変異キャリアは若い年齢で乳癌を進行する傾向があるので、ほとんどの突然変異キャリアは乳癌の診察前には乳房造影X線撮影を行わない。限定された数の突然変異キャリアで得られた結果は、偶然による可能性がある。しかしながら、BRCA1／BRCA2の突然変異キャリアと“危険性の低い”女性とを弁別する目的で線形判別解析の2つの異なるセットの特徴を使用した。143人の“危険性の低い”女性が15人の突然変異キャリアに加えて訓練に含まれていたことに注意すべきである。線形判別解析は訓練のデータベースが他の統計モデル、例えば人工神経網に比べて小さいとき小さいデータベースから得られた結果を投影するのにかなり信頼性がある。

#### 【0092】

類似の乳房造影特徴（表3、5）が2つの異なる解析から識別された。2つの方法のこれらのコンピュータが抽出した特徴の性質は、高い危険性にある女性が密度の高い胸部を有する傾向があり、彼女等の乳房造影パターンは粗くコント

ラストが低い傾向にあることを示している。フーリエ解析は、高い危険性の女性の乳房造影のテクスチャパターンが低周波数の大きい成分と高いX線写真密度の内容（パワースペクトルの低い第1のモーメントと高いRMS変化）を含んでいることを示している。これらの乳房造影特徴は、増加した乳房造影密度と粗いテクスチャが乳癌を進行する危険性の増加を示すことを示唆している。

#### 【0093】

さらに、コンピュータが抽出した特徴に関連する危険性が年齢に関連する危険性と比較して重要であることが示された。

#### 【0094】

両者の解析（分類および相関解析）からの結果は、乳癌の危険性の予測における乳房造影画像のコンピュータ化された解析の潜在的な有効性を示している。

#### 【0095】

図10は、本発明の実行を示したブロック図である。ステップ1100で、患者のデジタル乳房造影とその乳房造影の問題の区域（ROI）が得られる。ステップ1102で、特徴はROIから抽出される。ステップ1104で、抽出された1以上の特徴は予め定められたモデルに与えられ、予め定められたモデルは抽出された特徴のパターンと、遺伝キャリア情報（例えばBRCA1/BRCA2）と臨床情報（ゲイルおよびクラウドモデル）に関連する対応する特徴パターンから得られた危険性評価とを関連づける。ステップ1106で、抽出された特徴は予め定められたモデルと比較され、ステップ1108で危険性のインデックスを出力する。

#### 【0096】

図11は危険性の高いおよび危険性の低い女性に対する人工神経網（または1つの特徴）からの出力ヒストグラムを示している棒グラフである。ANN出力の特定のカットオフで、このようなカットオフ上の女性に対する危険性が高いとして分類される。

#### 【0097】

図12は癌の危険性に対する人工神経網出力（または1つの特徴出力）からの変換が既知の集団を形成することを示したグラフである。ANN（または単一の特徴値）からの出力は特定の個人の癌の評価される危険性を決定するために使

用されることができる。人工神経網（または1つの特徴）の出力と癌の危険性との相関（R）は種々の1つの特徴に対して先に例示され、多数の特徴と融合される（例えば表5参照）。

#### 【0098】

本発明はコンピュータ技術の当業者に明白であるように、本発明の明細書の方法にしたがってプログラムされた一般的な汎用のデジタルコンピュータまたはマイクロプロセッサを使用して有効に実施される。ソフトウェア技術の当業者に明白であるように、適切なソフトウェアコード化が本発明の説明の方法に基づいて熟練したプログラマにより容易に準備されることができる。

#### 【0099】

本発明は、本発明のプロセスを実行するためにコンピュータのプログラムに使用されることができる指令を含んだ記憶媒体であるコンピュータプログラム製品を含んでいる。記憶媒体はフロッピーディスク、光ディスク、CD-ROM、磁気光ディスク、ROM、RAM、EPROM、EEPROM、磁気または光カード、または電子命令を記憶するのに適した任意のタイプの媒体を含むことができるがそれに限定されない。

#### 【0100】

図13は、本発明の方法にしたがってプログラムされた汎用コンピュータ100の概略図である。汎用コンピュータ100は、CPU106とメモリ108を含んだマザーボード104を有するコンピュータハウジング102を含んでいる。コンピュータ100はまた例えばキーボード122、マウス124等の複数の入力装置と、モニタ120を制御するためのディスプレイカード110を含んでいる。さらに、コンピュータシステム100は、フロッピーディスク駆動装置114と、他の取外し可能な媒体装置（例えばテープ、取外し可能な磁気光媒体（図示せず））と、例えばSCSIバスまたは強化されたIDEバスのような適切な装置バスを使用して接続されたハードディスク112または他の固定した高密度の媒体駆動装置を含んでいる。また同じ装置バスまたは別の装置バスにも接続されるコンピュータ100は付加的にコンパクトディスク読取り装置／書込み装置118またはコンパクトディスクジュークボックス（図示せず）を含んでいる。

## 【0101】

前述の記憶媒体（コンピュータの読取り可能な媒体）のうちの1つに記憶されて、本発明はコンピュータ100 のハードウェアを制御し、コンピュータ100 が人間のユーザと対話することを可能にするためのプログラムを含んでいる。このようなプログラムは、装置の駆動装置、オペレーティングシステム、ユーザアプリケーションを実行するためのソフトウェアを含んでいるがそれに限定されない。このようなコンピュータの読取り可能な媒体は、汎用コンピュータ100 が本発明にしたがって目的を実行するように命令するプログラミングまたはソフトウェア命令をさらに含んでいる。

## 【0102】

汎用コンピュータ100 のプログラムは、イメージ捕捉装置から獲得したPAX線写真をデジタル化して記憶するためのソフトウェアモジュールを含んでもよい。代わりに、本発明は他のPAX線写真から得られたデジタルデータを処理するために実行されることもできることが理解される。

## 【0103】

本発明は当業者に容易に明白であるように、特定用途用集積回路により、または一般的なコンポーネントの回路の適切なネットワークを相互接続することにより、実施されてもよい。

## 【0104】

明らかに、本発明の多数の変形および変更が前述の方法に基づいて可能である。それ故、添付された特許請求の範囲内で、本発明がここで特別に説明した以外の方法で実施されてもよいことが理解されよう。

## 【0105】

## 付録

## 参考文献

1. American Cancer Society . Cancer Facts and Figures-1988 . New York, NY. 1998 ; p. 20.
2. King M-C. Breast cancer genes : how many, where, and who are they ? Nature Genet 1992 ; 2 : 250 - 290 .



3. Gail MH and Benichou J. Assessing the risk of breast cancer in individuals . In DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA (eds) : Cancer Prevention . Philadelphia. J.B.Lippincott. 1992 ; 1-15.
4. Claus EB, Risch N and Thompson WD . Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer : Implications for risk prediction. Cancer 1993 ; 73 : 643 —651 .
5. King M-C, Rowell S and Love SM. Inherited breast and ovarian cancer. JAMA 1993 ; 269 : 1975—1980.
6. Hall JM, Lee MK and Morrow J . Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 . Science 1990 ; 250 : 1684—1689.
7. Malkin D, Li FP and Strong LC . Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 1990 ; 250 : 1233—1238.
8. Offit K. Clinical Cancer Genetics ; Risk Counseling and Management. New York, Wiley-Liss, 1998.
9. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Tinumerman MM, Brody LC and Tucher MA . The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among ashkenazi jews . N Engl J Med 1997 ; 336 : 1401—1408.
10. Easton DF, Ford D and Bishop TD . Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Am J Hum Genet 1995 ; 56 : 256 —271 .
11. Newman B, Austin MA, Lee M King M-C . Inheritance of human breast cancer : evidence for autosomal dominant transmission in high risk families. Proc Natl Acad Sci USA 1988 : 85 : 3044—3048.
12. Claus EB, Risch N and Thompson WD . Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study . Am J Hum Genet 1991 ; 48 : 232 —242 .
13. Clark-Paul KC, Thomas RS and Ketcham AS . Estrogen and the breast .

- Surg Oncol Clin North 1993 ; 2 : 135 —144 .
14. Miller BA . The epidemiology of breast cancer . In Ames FC, Blumenschein GR and Montague ED(eds) ; Current Controversies in Breast Cancer. Austin, TX. The University of Texas Press, 1984 .
  15. Kosary CL, Ries LAG, Miller BA, Harris A and Edwards BK . SEER cancer statistics review, 1973 —1992 : tables and graphs . Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1995 .
  16. Offit K and Brown K . Quantitation of familial cancer risk : a resource for clinical oncologists . J Clin Oncol 1994 ; 86 : 620 — 625 .
  17. Boyd NF, Bying J and Jong R . Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk : results from the Canadian National Breast Screening Study . J Natl Cancer Inst 1995 ; 87 : 670 —675 .
  18. Boyd NF, O'Sullivan B, Campbell JE, Fishell E, Simor I and Cooke G . Mammographic signs as risk factors for breast cancer. Br J Cancer 1982 ; 45 : 185 —193 .
  19. Wolfe JN, Saftlas AF and Salane M . Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities : a case-control study. Am J Roentgenol 1987 ; 148 : 1087—1092.
  20. Brisson J, Morrison AS and Khalid N . Mammographic parenchymal features and breast cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. J Natl Cancer Inst 1980 ; 80 : 1534—1540.
  21. Saftlas AF, Hoover RN, Brinton LA, Szklo M, Olson DR, Salane M and Wolfe JN . Mammographic densities and risk of breast cancer. Cancer 1991 : 67 : 2833—2838.
  22. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, Hoover R and Haile R. Mammographic features and breast cancer risk : effects with time, age, and menopause status. J Natl Cancer Inst

1995 ; 87 : 1622—1629.

23. Hoskins KF, Stopfer JE and Calzone KA . Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. JAMA 1995;273 : 577 —586 .
24. Biesecker BB, Boehnke M, Calzone K, Markel DS, Garber JE, Collins FS and Weber BL . Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer . JAMA 1993 : 269 : 1970-1974.
25. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C and Mulvihill JJ . Projecting individualized probabilities of developing breast cancer of white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989 ; 81 : 1879—1886.
26. Gail MH and Benichou J. Epidemiology and biostatistics program of the national cancer institute . J Natl Cancer Inst 1994 ; 86 : 573 — 575 .
27. Bondy MIL, Lustbader ED, Halabi S, Ross E and Vogel VG. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. J Natl Cancer Inst 1994 ; 86 : 620 —625 .
28. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D and Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1989 ; 86 : 600 —607 .
29. Wolfe J . Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. Am J Roentgenol 1976 ; 126 : 1130—1139.
30. Warner E, Lockwood G, Math M, Tritchler D and Boyd NF . The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns : a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification . Cancer Detection and Prevention 1992 ; 16 : 67—72.
31. Egan RL and Mosteller RC. Breast cancer mammography patterns.

- Cancer 1997 ; 40 : 2087—2090.
32. Boyd NF, O'Sullivan B, Fishell E. Mammographic patterns and breast cancer risk : methodological standards and contradictory results. J Natl Cancer Inst 1984 ; 72 : 1253—1259.
  33. Oza AM and Boyd NF. Mammographic parenchymal patterns : a marker of breast cancer risk. Epidemiologic Rev 1993 ; 15 : 196 —208 .
  34. Ma L, Fishell E and Wright B . Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. J Natl Cancer Inst 1992 ; 84 : 781 —785 .
  35. Whitehead J, Calile T and Kopecky KJ. Wolfe mammographic parenchymal patterns : a study of the masking hypothesis of Egan and Mosteller . Cancer 1985 ; 56 : 1280—1286.
  36. Boyd NF, O'Sullivan BO, Fishell E, Simor I and Cooke G . Mammographic patterns and breast cancer risk : methodological standards and contradictory results . J Natl Cancer Inst 1984 ; 72 : 1253—1259.
  37. Magnin IE, Cluzeau F and Odet CL. Mammographic texture analysis : an evaluation of risk for developing breast cancer. Optical Engineering 1986 ; 25 : 780 —784 .
  38. Caldwell CB, Stapleton SJ, Holdsworth DW, Jong RA, Weiser WJ, Cooke C and Yaffe MJ. Characterization of mammographic parenchymal pattern by fractal dimension . Phys Med Biol 1990 ; 35 : 235 —247 .
  39. Taylor P, Hajnal S, Dilhuydy M-H and Barreau B. Measuring image texture to separate "difficult" from "easy" mammograms. British J Rad 1994 ; 67 : 456 —463 .
  40. Tahoces P, Correa J, Souto M, Gomes L and Vidal J . Computer-assisted diagnosis : The classification of mammographic breast parenchymal patterns. Phys Med Biol 1995 ; 40 : 103 —117 .
  41. Byng JW, Yaffe MJ, Lockwood GA, Little LE, Tritchler DL and

- Boyd NF. Automated analysis of mammographic densities and breast carcinoma risk. *Cancer* 1997 ; 88 : 66—74.
42. Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong R and Yaffe MJ. Automated analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol* 1996 ; 1996 : 909 —923 .
43. Byng JW, Boyd N, Fishell E, Jong R and Yaffe M. Automated analysis of mammographic densities . *Phys Med Biol* 1996 ; 1996 : 909 —923 .
44. Metz CE, ROC methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol* 1986 ; 21 : 720 —733 .
45. Metz CE. Some practical issues of experimental design and data analysis in radiologic ROC studies . *Invest Radiol* 1989 ; 24 : 234 —245 .
46. Metz CE, Wang PL and Kronman HB . A new approach for testing the significance of differences between ROC curves measured from correlated data . In Deconinck F (ed) *Information Processing in Medical Imaging*. Martinus Nijhoff. Boston. 1984 ; 432 —445 .
47. Haykin S, *Neural Networks : A Comprehensive Foundation* : New York. Macmillan College Publishing Company, 1994.
48. Jiang Y, Metz CE and Nishikawa RM . A receiver operating characteristics partial area index for highly sensitive diagnostic test. *Radiology* 1996 : 201 : 745 —750 .
49. Metz CE, Herman BA and Shen J . Maximum-likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data . *Statistics in Medicine* (in press) .
50. Hays WL . *Statistics*. Philadelphia, Harcourt Brace College, 1994.
51. Bying JW, Boyd NF, Little L, Lockwood G, Fishell E, Jong RA and Yaffe MJ. Symmetry of projection in the quantitative analysis of mammographic images. *European Journal of cancer prevention* 1996 ; 41 : 909 —923 .
52. Amadasum M and King R . Texture features corresponding to texture

- properties . IEEE Trans on System, Man and Cybernetics 1989,  
19 : 1264-1274.
53. Jain AK . Fundamentals of Digital Image Processing.  
Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, 1986 .
54. Katsuragawa S, Doi K, MacMahon H, Monnier-Cholley L, Ishida T and  
Kabayashi T. Classification of normal and abnormal lungs with  
interstitial disease by rule-based method and artificial neural  
networks. J Digit Imaging 1997 ; 10 : 108 -114 .
55. Caligiuri P, Giger ML, Favus MJ, Jia H, Doi K and Dixon LB.  
Computerized radiographic analysis of osteoporosis : Preliminary  
evaluation. Radiology 1993 ; 186 : 471 -474 .
56. Johnson RA and Wichem DW. Applied Multivariate Statistical Analysis  
. Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, Inc. 1992.
57. Lachenbruch PL. Discriminant analysis. London. Hafner Press . 1975.
58. MINITAB reference Manual. State College, PA. USA. Minitab Inc., 1995

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の乳癌の危険性を評価するためのコンピュータ化された構造の概略を示したブロック図。

【図 2】

胸部画像図（頭蓋－尾部）および胸部画像の選択されたROIの画像図。

【図 3】

それぞれ密度の高いROIと脂肪性のROIの概略ヒストグラム図。

【図 4】

年齢に関する15人のBRCA1／BRCA2の突然変異キャリアと143人の“危険性の低い”女性を示した棒グラフ。

【図 5】

それぞれグループ全体のパワースペクトルの第1のモーメントとしてのRMS

変化と、傾斜の関数としての粗さと、傾斜の関数としてのコントラストとを含んでいる種々の選択された特徴に関する“危険性の低い”グループと、BRCA1／BRCA2の突然変異キャリアの分布を示したグラフ。

【図6】

それぞれ年齢が一致したグループのパワースペクトルの第1のモーメントとしてのRMS変化(a)と、傾斜の関数としての粗さ(b)と、傾斜の関数としてのコントラスト(c)とを含んでいる種々の選択された特徴に関する“危険性の低い”グループと、BRCA1／BRCA2の突然変異キャリアの分布を示したグラフ。

【図7】

特徴セットAと特徴セットBをそれぞれ使用したLDAのROC曲線を示した図。

【図8】

ゲイルモデルおよびクラウスモデルからそれぞれ評価された累積的な危険性と10年間の危険性との相関を示したグラフ。

【図9】

異なるデータセットに対するゲイルおよびクラウスモデルの10年間の危険性と年齢との関係を示したグラフ。

【図10】

デジタル乳房造影画像からの乳癌の危険性をコンピュータにより評価するためのシステムの概略ブロック図。

【図11】

危険性の高いおよび危険性の低い女性の人工神経網(または1つの特徴)からの出力のヒストグラムを示した棒グラフ。

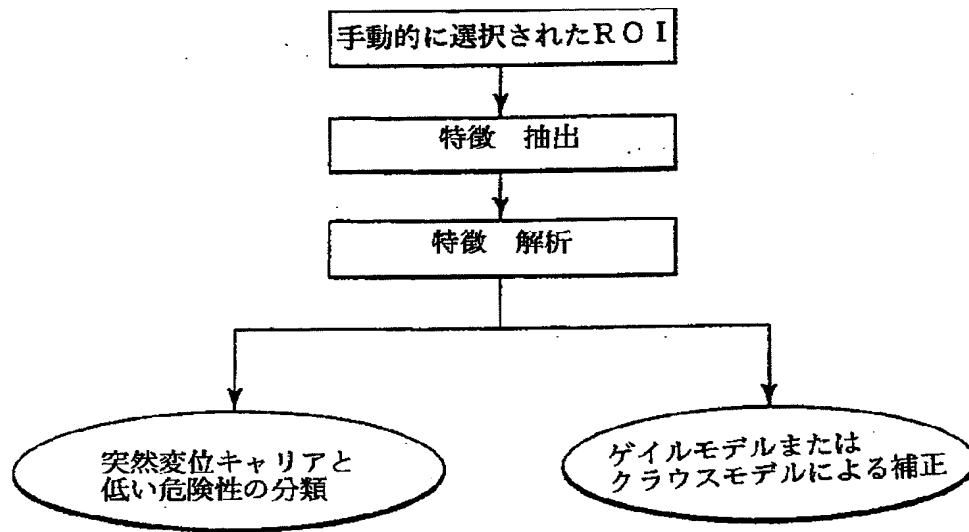
【図12】

癌の危険性に対する人工神経網出力(または1つの特徴出力)からの変換が既知の集団を形成することを示したグラフ。

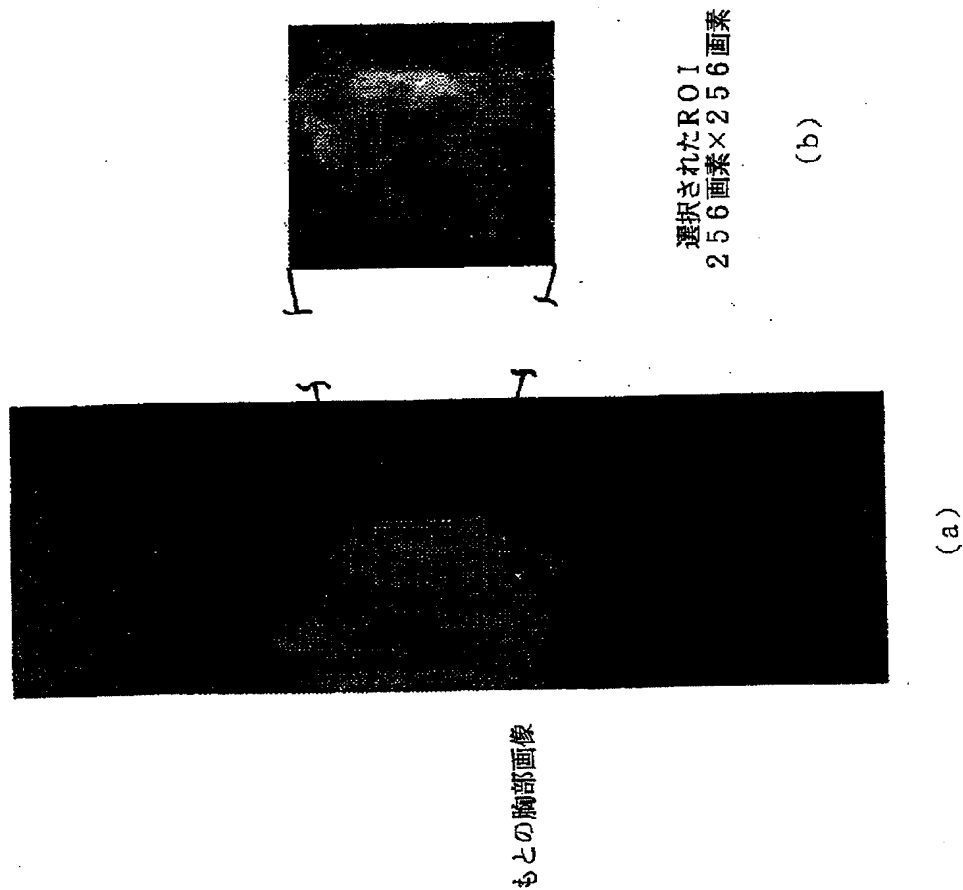
【図13】

本発明の方法にしたがってプログラムされた汎用コンピュータ100の概略図。

【図1】

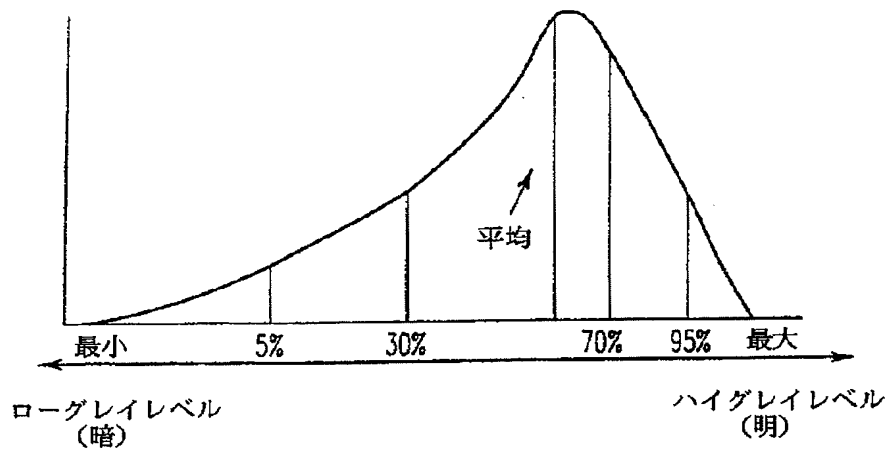


【図2】

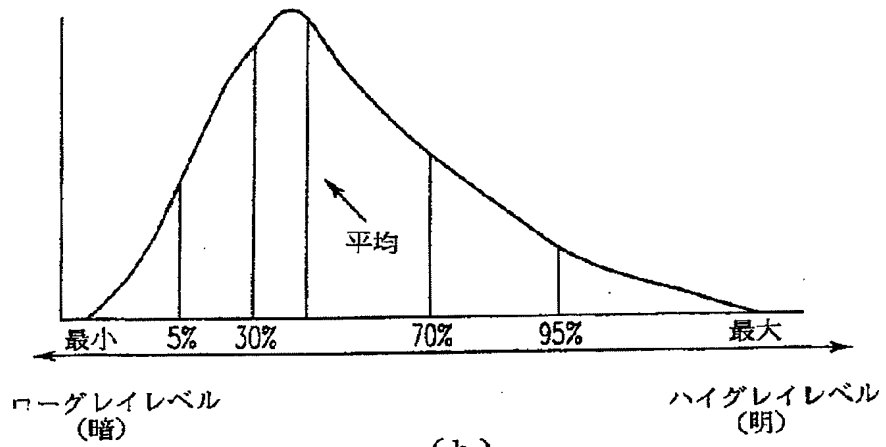




【図3】

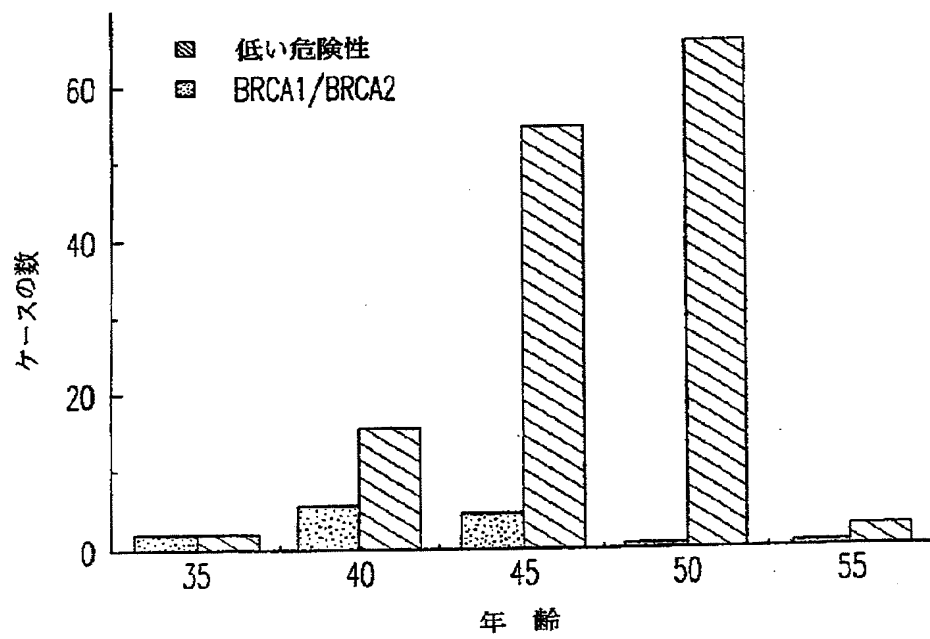


(a)

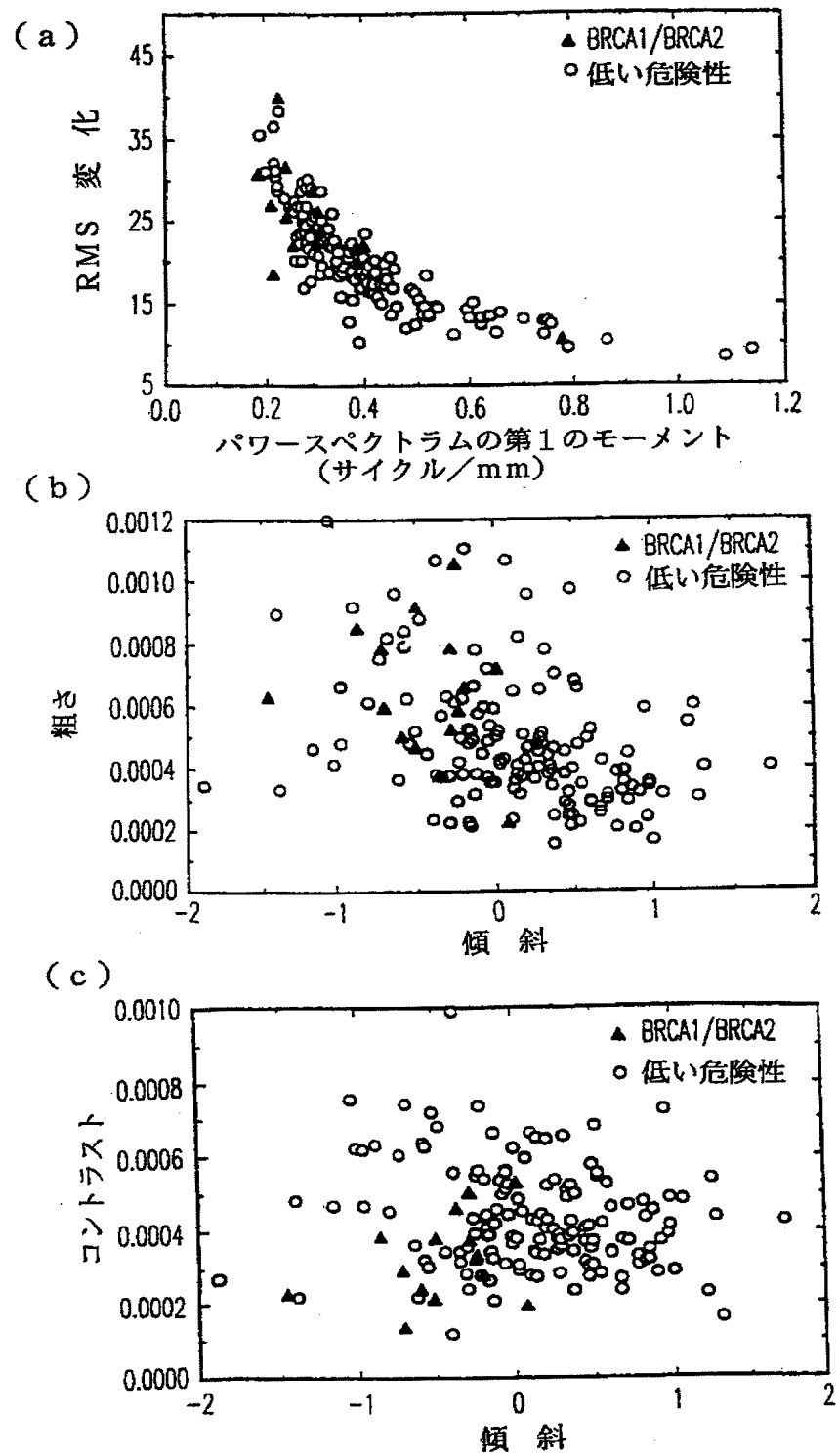


(b)

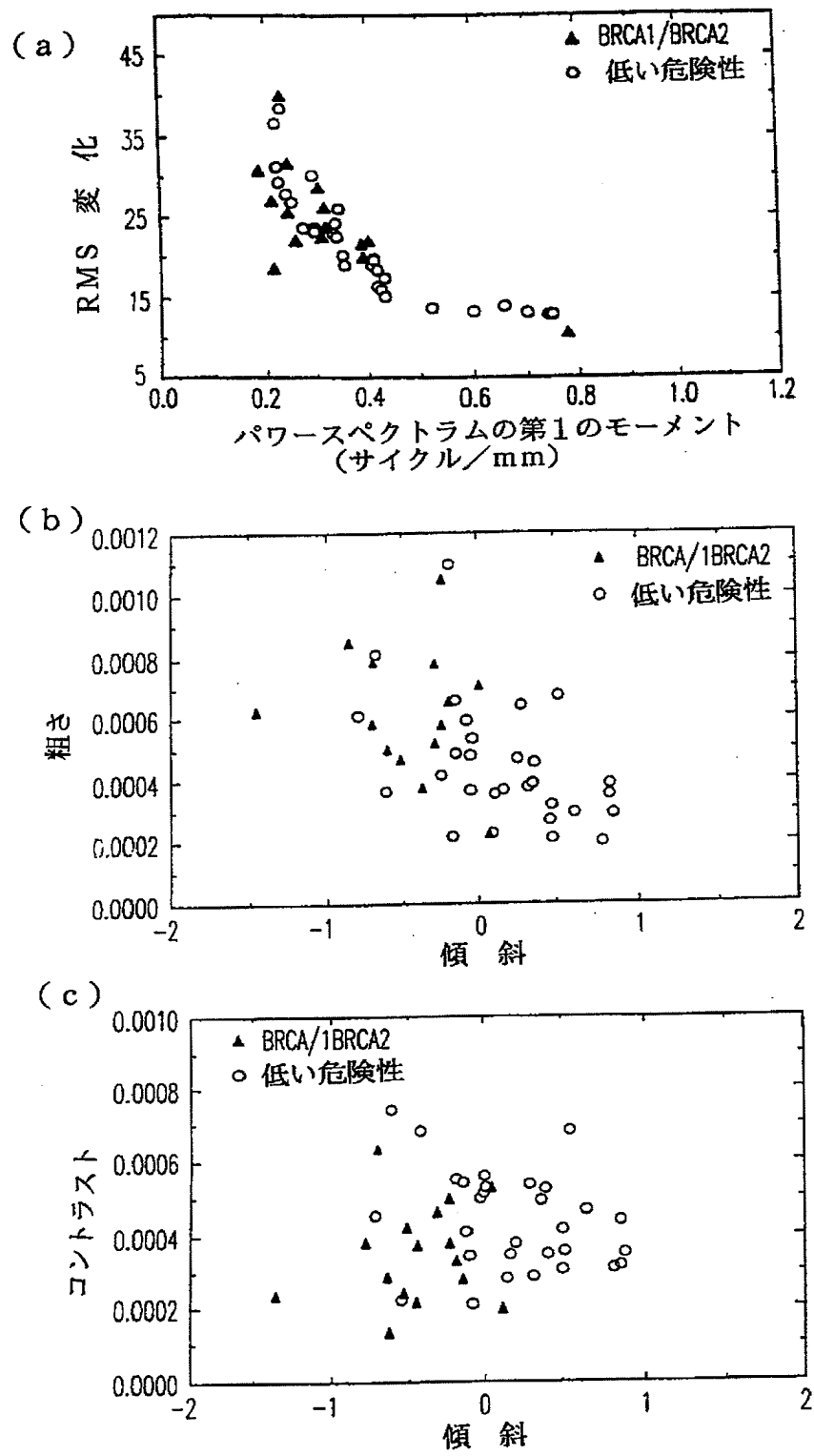
【図4】



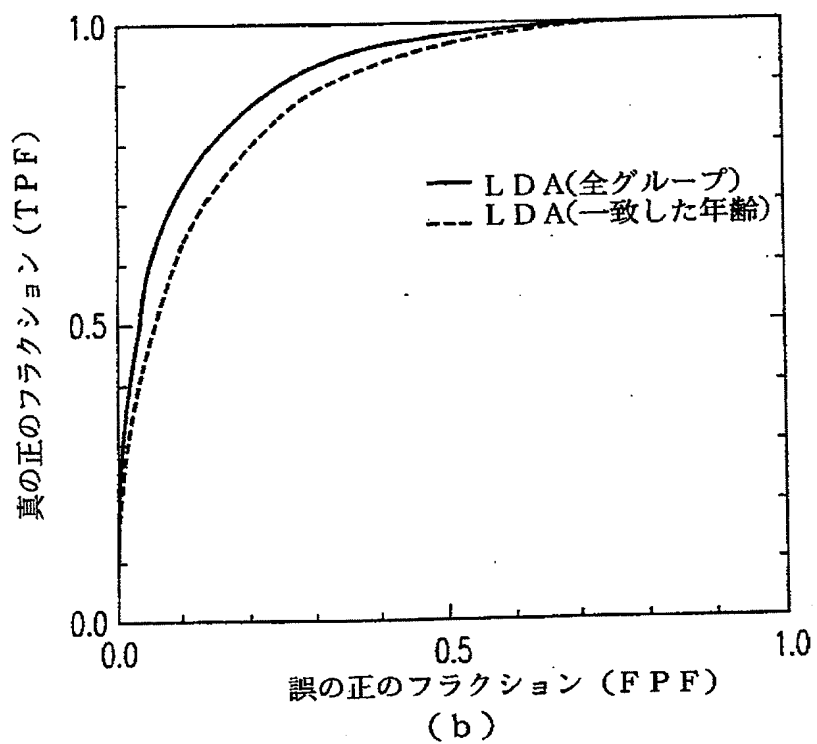
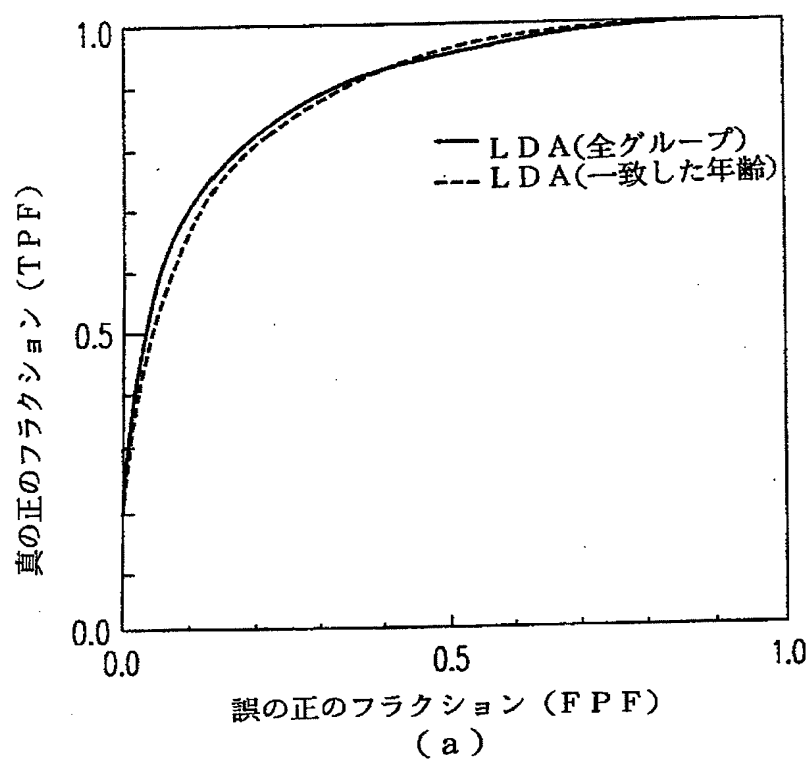
【図5】



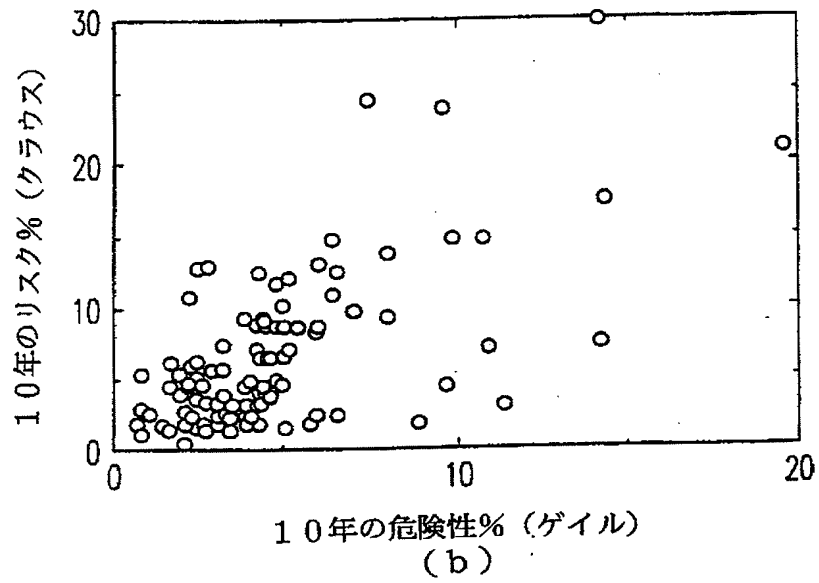
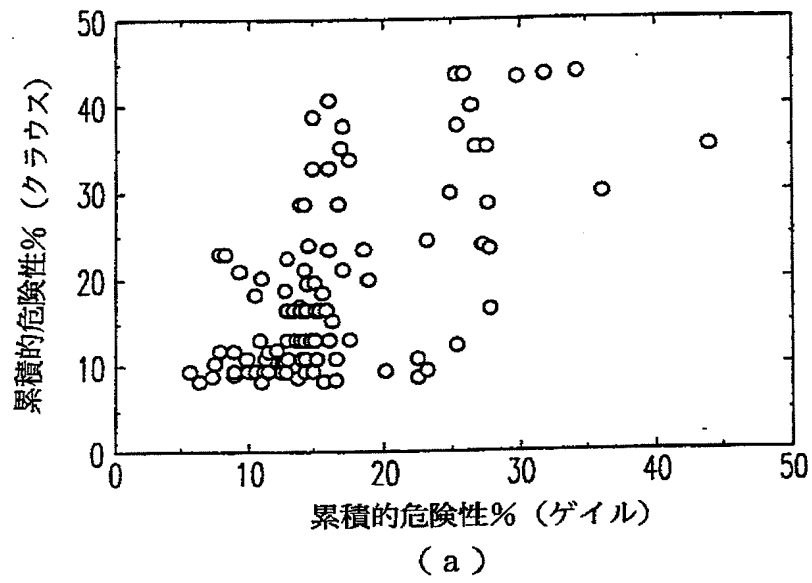
【図6】



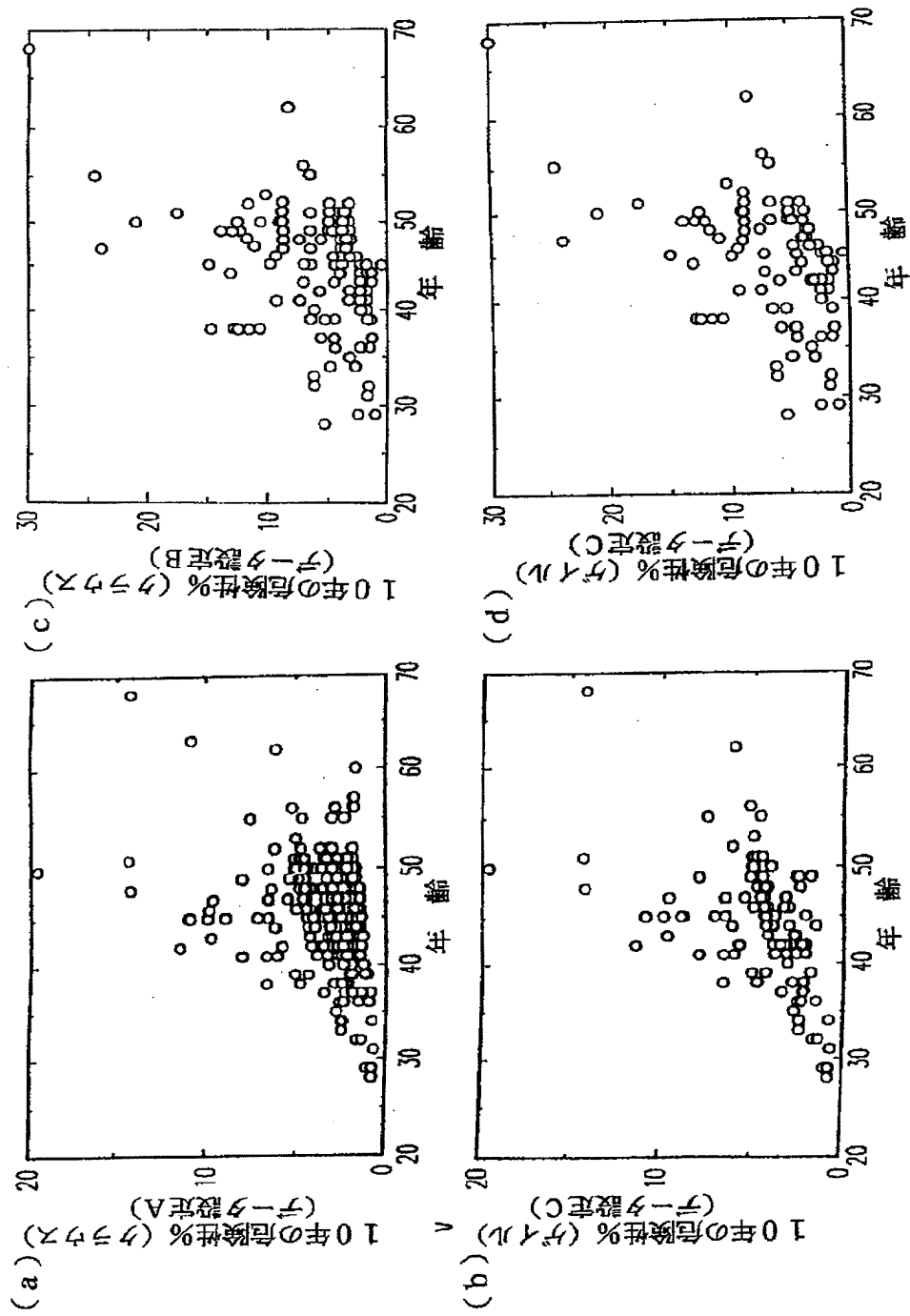
【図7】



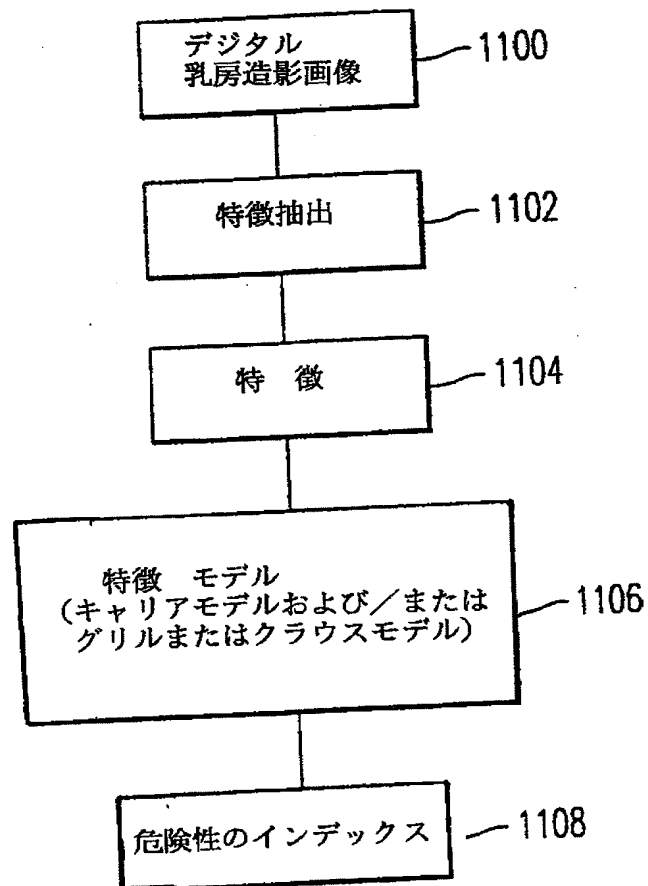
【図8】



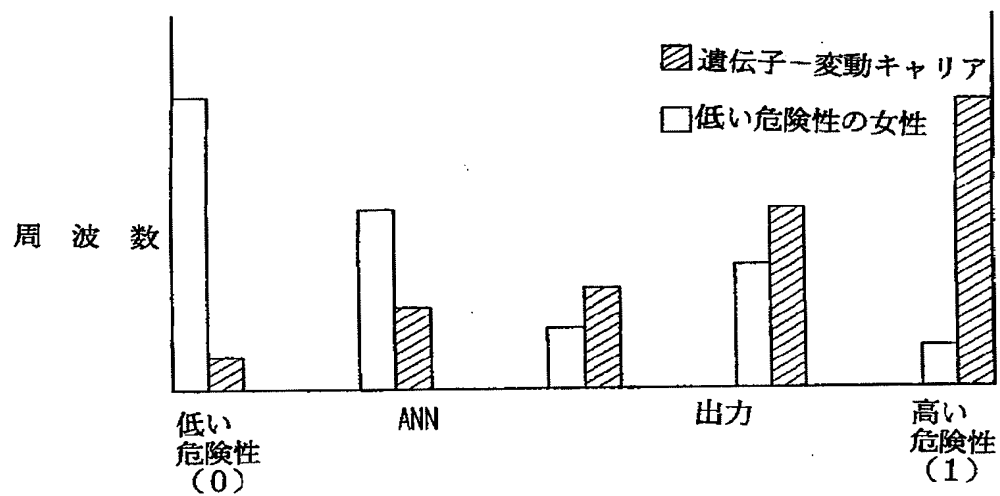
【図9】



【図10】

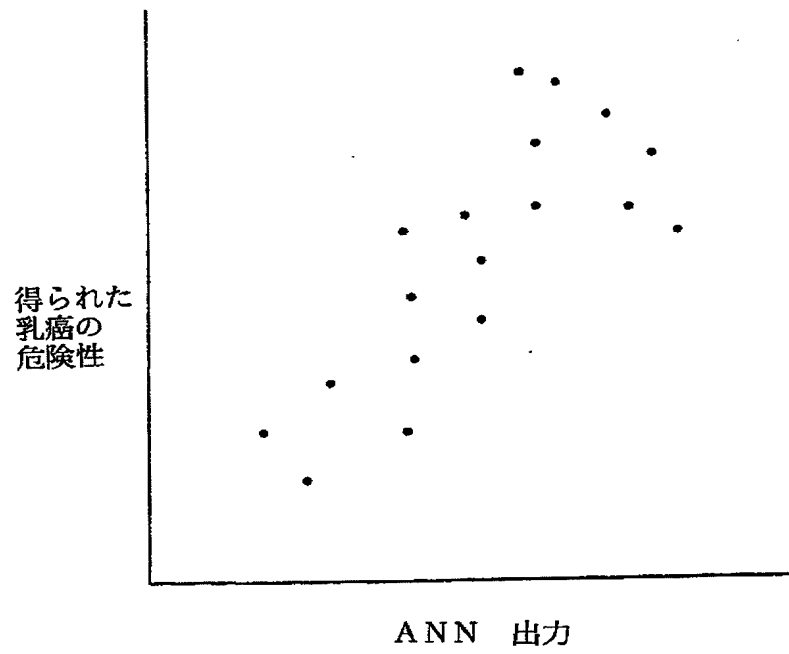


【図11】

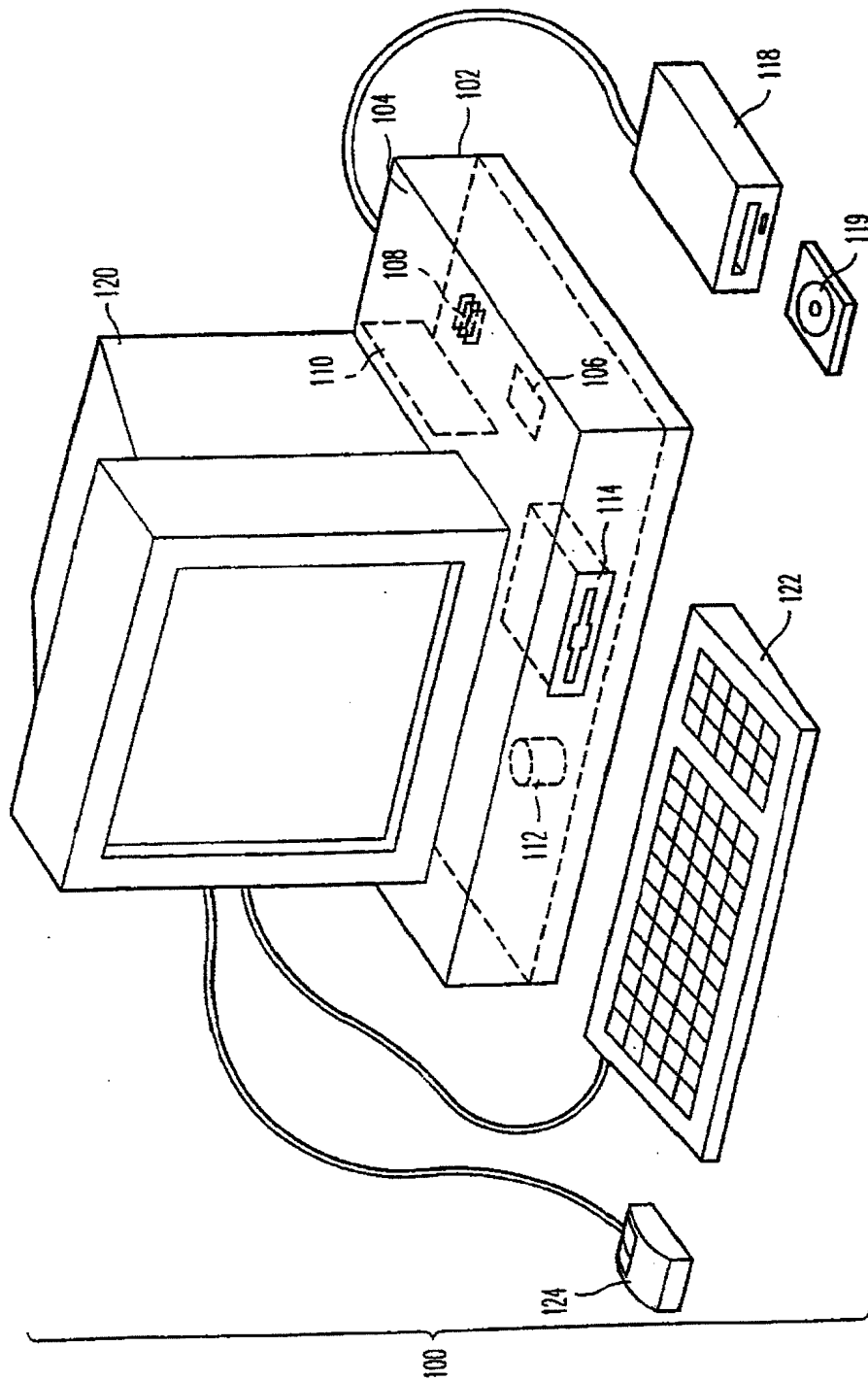




【図12】



【図13】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US99/11794
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) : G06K 9/00; A61B 5/00, 5/55 US CL : 382/128, 133, 156, 160; 600/300; 435/29; 128/923 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 382/128, 133, 156, 160; 600/300; 435/29; 128/923 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practicable, search terms used) APS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,003,979 A (MERICKEL et al) 02 April 1991, col. 3, lines 8-66.	1-51
Y	US 5,642,936 A (EVANS) 01 JULY 1997, col. 3, lines 31-54 and col. 9, line 15 - col. 10, line 40.	1-51
A	US 5,733,739 A (ZAKIM et al) 31 March 1998, col. 11, lines 44-57.	1-51
A, P	US 5,800,347 A (SKATES et al) 01 September 1998, col. 4, lines 15-54.	1-51
Y	DOI, K., et al. Digital Mammography '96 - Proceedings of the 3rd International Workshop on Digital Mammography. Elsevier Science. June 1996. pages 191-194, especially page 192, lines 9 - 60.	1-51
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 AUGUST 1999		Date of mailing of the international search report 02 SEP 1999
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Matthew C. Bella <i>Dane Smith for</i> Telephone No. (703) 308-0000

---

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C093 AA16 CA50 DA06 FD01 FD03  
FF28 FF29  
5B057 AA08 BA03 BA24 CA08 CA16  
CB08 CB16 CH08 DA08 DB09  
DC22 DC23 DC33